UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - 31 - TOULOUSE

ANNÉE 1971 N° 51

DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES & NOSOLOGIQUES DANS LES COLLAGÉNOSES

(A propos d'une observation)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1971

PAR

HENRY GREZES

Ancien Externe des Hôpitaux
de Toulouse

MEMBRES DU JURY

MM.	GADRAT	Président
	LAPORTE	Assesseurs
	LE TALLEC	
	BES	
	FEDOU	Suppléant

IMPRIMERIE CASTELLVI
184, chemin Michoun
TOULOUSE

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0078

DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES & NOSOLOGIQUES DANS LES COLLAGÉNOSES

(A propos d'une observation)

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - 31-TOULOUSE

ANNÉE 1971 N° 51

DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES & NOSOLOGIQUES DANS LES COLLAGÉNOSES

(A propos d'une observation)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1971

PAR

HENRY GREZES

Ancien Externe des Hôpitaux
de Toulouse

MEMBRES DU JURY

MM. GADRAT	Président
LAPORTE	Assesseurs
LE TALLEC	
BES	
FEDOU	Suppléant

IMPRIMERIE CASTELLVI
184, chemin Michoun
TOULOUSE

1971

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES MEDICALES

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE..... MM. **Lareng.**
1er VICE-PRESIDENT. . . . . **Mathis.**
DIRECTEUR DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES MEDICALES. . . . . **Monnier.**
TOULOUSE-PURPAN
DIRECTEUR DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES MEDICALES. . . . . **Enjalbert.**
TOULOUSE-RANGUEIL
DOYENS HONORAIRES ..... MM. **Lazorthes, Gorse, Calvet,**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas, Lagrot, Dulucq.**

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM. **Dardenne.**
Clinique médicale Sud	**Gadrat.**
Clinique chirurgicale	**Fical.**
Clinique chirurgicale A et gynécologie.	**Poulhès.**
Clinique chirurgicale B et du cancer	**Grimoud.**
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	**Pasquié.**
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	**Rieunau.**
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	**Enjalbert**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	**Bazex.**
Clinique des maladies des voies urinaires	**Lhez.**
Clinique des maladies infectieuses	**Armengaud Max.**
Clinique médicale infantile et puériculture	**Sorel.**
Clinique médicale de la première enfance	**Bardier.**
Clinique de neuro-chirurgie ...	**Lazortes G.**
Clinique neurologique et psychiatrique	**Géraud.**
Clinique obstétricale	**Pontonnier.**
Clinique odonto-stomatologique	**Cadenat.**
Clinique ophtalmologique	**N...**
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	**Calvet.**
Clinique de pneumo-phtisiologie	**Delaude.**
Clinique rhumatologique	**Ruffié René.**
Accouchement et obstétricie sociale	**Monrozies.**
Anatomie	**Bastide.**
Anatomie pathologique	**Fabre Jacques.**
Anesthésie et réanimation.....	**Lareng.**
Bactériologie et virologie	Mme **Enjalbert.**
Biophysique médicale A	MM. **Auvergnat.**
Biophysique médicale B	**Bru.**
Chimie biologique	**Valdiguié Paul.**
Electro-radiologie	**Marquès.**
Embryologie générale	**Broussy Jean.**
Hématologie	**Ruffié Jacques.**
Histologie	**Bimes.**
Hydrologie thérapeutique et climatologie	**N...**
Cardiologie clinique et expérimentale.	**N...**
Hygiène et médecine sociale ..	**Monnier.**
Immunologie.	**Ducos.**
Médecine légale et médecine du travail	**Planques.**
Pathologie chirurgicale	**Dambrin.**
Pathologie générale et médecine expérimentale	**Sendrail.**
Pathologie médicale	**Ribaut.**
Physiologie	**Laporte Yves.**
Physiologie appliquée et pharmacologie	**Baïsset.**
Sémiologie et clinique médicale	**Laporte Jacques.**
Thérapeutique	**Darnaud.**

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embryologie.....	MM. **Guilhem.**
Anatomie pathologique	**Bouissou**
Biochimie médicale	**Douste-Blazy.**
Histologie et embryologie	**Planel.**
Oto-rhino-laryngologie	**Claux.**
Pathologie médicale	**Boulard.**
Physiologie	**Montastruc.**
Physiologie	**Bessou.**
Physique médicale	**Commanay.**
Pneumo-phtisiologie	**Miguères.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M. **Fabre Jean.**
Bactériologie, Parasitologie, virologie.	Mme **Lareng M.-B.**
Biochimie médicale	**Valdiguié Pierre.**
Chirurgie générale	**Gédéon.**
Chirurgie générale	**Sarrazin.**
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	**Eschapasse.**
Electro-radiologie	**Pons.**
Electro-radiologie	**Roulleau.**
Médecine générale et thérapeutique	**Boliinelli.**
Ophtalmologie	**Déodati.**
Pédiatrie	**Dalous.**
Neurochirurgie	**Espagno Jacques.**
Médecine générale et thérapeutique	**Suc.**
Pédiatrie	**Régnier.**
Médecine générale	**Ribet.**

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM. **Estrade.**
Médecine générale et thérapeutique	**Bès.**
Pathologie expérimentale	**Gleizes.**
Médecine générale.	**Arlet J.**
Dermatologie, Vénéréologie. . .	**Dupré.**
Thérapeutique.	**Denard.**
Physiologie.	**Géral J.-Pierre.**
Cardiologie.	**Bounhoure.**
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie.....	**Salvador M.**
Radiologie.	**Combes P.**
Pneumo-phtisiologie.	**Albarède J.-L.**
Pédiatrie génétique médicale..	**Rochiccioli P.**
Chirurgie générale.	**Escat J.**
Chirurgie générale.	**Costagliola**
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive.	**Utheza Guy**
Urologie.	**Pontonnier F.**
Histologie, Embryologie. Cytogénétique.	**Soleilhavoup**
Biophysique.	**Guiraud R.**
Physiologie.	**Pagés Bernard**
Parasitologie.	**Larrouy**
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang.	**Bierme R.**
Anatomie et organogénèse....	**Juskiewenski S.**
Médecine interne.	**Fédou Robert.**
Médecine générale	**Rascol.**

AGREGES

Médecine générale	MM. **Calazel.**
Médecine générale	**Le Tellec.**
Chirurgie générale	**Gaubert.**
Médecine légale	**Grèzes-Rueff.**
Neurologie et psychiatrie	**Gayral.**
Ophtalmologie	**Bec.**

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. **Souquet.**
Pathologie chirurgicale	**Dieulafé.**
Obstétrique	**Espagno Guy**

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie. . . . . M. **Laboucarie.**

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Général de l'Université : M. **Prineau J.-P.**

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

Je dédie cette thèse :

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FEMME

A MA FILLE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GADRAT

Chef du Service de Clinique Médicale Sud,
Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Sémiologie et de Clinique Médicales,

Médecin des Hôpitaux.

En témoignage de notre reconnaissance pour la clarté de votre enseignement à la Faculté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. LE TALLEC

Professeur Agrégé de Médecine Générale,

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et dont l'excellent enseignement nous a aidé à faire les premiers pas dans notre métier.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BÈS

Maître de Conférences, Agrégé de Médecine Générale et de Thérapeutique,

Médecin des Hôpitaux.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici toute notre gratitude pour avoir accepté de siéger à notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FÉDOU

Maître de Conférences, Agrégé de Médecine Interne,

Médecin des Hôpitaux.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de nos plus vifs remerciements.

PLAN

Chapitre premier. — *Introduction.*

Chapitre ii. — *Observation clinique.*

Chapitre iii. — *Problèmes diagnostiques.*

I. Quand penser à l'éventualité d'une collagénose ?

II. Comment s'orienter sur le plan clinique vers un lupus érythémateux disséminé ou vers une périartérite noueuse ?

III. Comment confirmer l'impression clinique ?

IV. L'association syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren - collagénoses.

Chapitre iv. — *Discussion de l'observation.*

Chapitre v. — *Problèmes nosologiques et pathogéniques dans le lupus érythémateux disséminé.*

Chapitre vi. — *Conclusion.*

Bibliographie.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

* *Le terme de « collagénose » fut proposé en 1942 par* KLEMPERER, POLLACK *et* BAER *et utilisé pour regrouper un certain nombre d'affections apparemment disparates mais possédant un substratum anatomique commun : « La dégénérescence fibrinoïde du tissu conjonctif ». Toutefois ces auteurs limitent cette classification à deux affections, le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie. Bientôt, le monde médical commence à incorporer dans ce groupe d'autres maladies comportant cette nécrose fibrinoïde du tissu conjonctif. Ainsi s'est élargi le cadre des « maladies du collagène », tel qu'il existe à l'heure actuelle, qui tente d'englober des affections étiologiquement obscures, à manifestations viscérales polymorphes, comportant cette altération conjonctive.*

Cette définition anatomique n'est pas parfaitement satisfaisante car la dégénérescence fibrinoïde ne constitue qu'une partie des lésions tissulaires observées dans les collagénoses; on peut, d'autre part, l'observer dans d'autres affections.

L'évolution dans le domaine de l'immunologie, en particulier, a ouvert la porte à la notion de maladie auto-entretenue.

** Ainsi, la liste non close des maladies du collagène est-elle sans cesse soumise à des remaniements suivant l'opinion des auteurs. Ceci se complique du fait que, même pour les collagénoses les mieux individualisées, telles la périartérite noueuse, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, la polyarthrite chronique rhumatoïde et la dermatomyosite, il est difficile de fixer des limites nettes. Existent, en effet, des formes incomplètes, des formes de passage, voire même des formes associées de collagénoses.*

Ces parentés, ces intrications posent au clinicien des problèmes diagnostiques difficiles. Dès 1957, Siguier [42] *signalait l'existence de ces formes et la complexité de leur classement nosologique, que, depuis, de nombreuses publications sont venues confirmer.*

** Il nous a été donné d'observer dans le Service de notre Maître, le Professeur* Gadrat, *une malade dont l'affection réunissait des signes en faveur d'une périartérite noueuse, mais qui s'est avérée être un lupus érythémateux disséminé, associé à un syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren.*

Cette observation tire son intérêt de sa relative rareté et des problèmes diagnostiques et nosologiques qu'elle soulève.

CHAPITRE II

OBSERVATION CLINIQUE

M^me^ P..., 48 ans, est hospitalisée d'urgence, le 7 décembre 1968, dans le Service de Clinique Médicale Sud à l'Hôpital Purpan, pour la survenue d'une douleur aiguë de la base thoracique gauche.

I. L'INTERROGATOIRE.

Il ne met en évidence aucun antécédent pathologique notable, jusqu'au début de l'année 1968, où la malade consulte son médecin traitant pour l'association :

— d'une altération de l'état général avec asthénie et amaigrissement;

— d'une fièvre, oscillant entre 37,5°C et 38,5°C;

— d'une gêne laryngée avec sensation d'oppression respiratoire la réveillant en fin de nuit.

Malgré la prescription d'un traitement symptomatique, ces faits persistent et, en novembre 1968, est pratiqué un premier examen biologique qui révèle l'existence :

— d'une très importante accélération de la vitesse de sédimentation à 120 mm à la première heure;

— d'une anémie à 3 300 000 G.R.;

— d'une leucopénie à 3 300 G.B. avec 28 % d'éosinophiles.

II. L'EXAMEN A L'ENTRÉE est le suivant :

* Il s'agit d'une malade très pâle, profondément asthénique, anorexique, qui a maigri de 5 kg au cours des six derniers mois, et dont la température oscille toujours entre 37,5°C et 38,5°C.

* Elle se plaint :

— d'une douleur intense, siégeant à la base thoracique gauche, accentuée par l'inspiration profonde,

— et d'une sensation de pieds froids, durant depuis un an environ, sans aucune arthralgie.

* L'examen clinique pleuropulmonaire est négatif, mais le cliché thoracique standard révèle un comblement important du sinus costo-diaphragmatique gauche.

* Le reste de l'examen somatique n'apporte que peu de choses :

- on ne relève aucune adénopathie, la rate et le foie sont de volume normal;
- l'examen cardiovasculaire note une auscultation normale, une tension artérielle à 11/6, des pulsations à 90/minute, enfin les pouls périphériques sont perçus, les indices oscillométriques satisfaisants;
- on note cependant quelques taches purpuriques sur la face dorsale des mains et un livédo d'aspect banal au niveau des genoux;
- l'examen du fond d'œil montre une dégénérescence maculaire légère, bilatérale, n'entraînant pas de baisse de l'acuité. Il n'y a pas de nodules dysoriques.

* Les premiers examens biologiques confirment l'existence :

- d'une vitesse de sédimentation très accélérée à 131 mm à la première heure,

- et d'une anémie à 3 300 000 avec une hyperéosinophilie à 30 %.

Devant ce tableau clinique et biologique, l'association de troubles respiratoires et d'une hyperéosinophilie importante, d'ailleurs retrouvée dans les crachats, *le diagnostic de périartérite noueuse était facile à évoquer.*

Ce diagnostic sembla devoir être confirmé par l'apparition rapide, au huitième jour de l'hospitalisation, de formations nodulaires hypodermiques au niveau du bras gauche et du membre inférieur droit, formations douloureuses, du volume d'une amande, de coloration violacée. La biopsie de l'un de ces éléments hypodermiques viendra apporter un *premier démenti d'ordre anatomo-pathologique* au diagnostic de périartérite noueuse. L'examen microscopique montre en effet qu'il s'agit de phénomènes de *thromboses récentes au niveau de grosses veines hypodermiques* avec œdème, infiltrats leucocytaires de la média et infiltrats fibrinoïdes de l'adventice. Par contre les éléments artériels examinés sont normaux de même que la peau sus-jascente.

III. LA SUITE DE L'HOSPITALISATION va alors permettre de multiplier les investigations complémentaires.

A) Sur le plan hématologique.

— Le nombre des plaquettes est de 70 000/mm^3.

— Celui des réticulocytes est de 150 000/mm^3.

— Le fer sérique est à 161 gammas.

— La ponction sternale ramène une *moelle hyperplasique*, le médullogramme étant le suivant :

- myéloblastes. . . . . 1,6 %
- promyélocytes. . . . . 0,6 %
- myélocytes neutrophiles. . . . . 4 %
- métamyélocytes neutrophiles. . . . . 2,8 %
- granulocytes neutrophiles. . . . . 18,4 %

- myélocytes éosinophiles. . . . . 0,4 %
- métamyélocytes éosinophiles. . . . . 2,4 %
- granulocytes éosinophiles. . . . . 9,4 %
- granulocytes basophiles. . . . . 0,4 %
- lymphocytes. . . . . 3,4 %
- monocytes. . . . . 3,2 %
- plasmocytes. . . . . 1 %
- proérythroblastes. . . . . 1,10 %
- érythroblastes basophiles. . . . . 2,8 %
- érythroblastes (III et PEC) . . . . . 50,8 %
- mégacaryocytes polymorphes en forte densité.

— Le taux des protides est à 71 grammes par litre.

— L'électrophorèse des protéines est très perturbée :

- l'albumine est abaissée à 41,2 % ;
- les globulines donnent les taux suivants :

alpha 1. . . . . 3,2 %
alpha 2. . . . . 6,5 %
bêta. . . . . 12,8 %
gammas très augmentées à 37,3 % ;

- le rapport S/G s'établit à 0,73.

— L'immunoélectrophorèse confirme, montrant que *l'hypergammaglobulinémie* porte essentiellement sur les gamma-G lentes, sans anomalie immuno-chimique ni dissociation.

— Enfin, la sérologie, dissociée, est faussement positive.

B) Sur le plan immunologique.

Le bilan pratiqué chez notre malade est de type lupique :

— La recherche de cellules de Hargraves est positive à plusieurs examens successifs.

— Le LE-TEST est positif.

— La recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence sur noyaux de leucocytes humains est positive à trois examens successifs avec un chiffre de 128.

— La recherche des anti-DNA par ring-test est positive à 200 gammas, 100 gammas et 50 gammas.

— La recherche des anticorps antinucléoprotéines est positive (titre 4), score 4,5.

— Le test de Waaler-Rose est positif au 1/128e.

— Le test au Latex est aussi nettement positif.

— Les autres recherches immunologiques montrent l'absence d'anticorps antileucocytaires et antiplaquettaires.

— Par contre le bilan immunologique de l'anémie est complexe :

- il existe des auto-anticorps chauds de type gamma-G, de spécificité anti-e;
- il existe aussi des anticorps froids gamma-M, complément, et de spécificité anti-i;
- les hématies sont revêtues, les tests de Coombs directs sont positifs;
- on note les résultats suivants :

anticorps élués :
anti-e : titre 1/32,
anti-i : titre 1/8;
anticorps libres :
anti-e : titre 1/32,
anti-i : titre faible.

— Enfin, la recherche d'anticorps anti-tissulaires montre la présence d'anticorps anti-estomac. Mais il n'existe pas d'anticorps anti-muscles lisses ou anti-mitochondries.

IV. LE RESTE DU BILAN BIOLOGIQUE donne les résultats suivants :

A) Le bilan hépatique :

— cholestérol total : 1,55 g/l;

— bilirubine : 4 mg/l;

— taux de prothrombine : 95 % ;

— tests de floculation :

Mac Lagan : 25 u,

Gros : 1,4,

Hanger : +++ ;

— transaminases :

TGO : 16 u,

TGP : 2 u ;

— épreuve à la BSP : 6 % en 45 minutes.

B) Le bilan rénal :

— pas de protéinurie ;

— culot urinaire et compte d'Addis normaux ;

— azotémie : 0,34 g/l ;

— clearance de la créatinine : 70 ml/mn pour une créatinémie à 9 mg/l ;

— créatinurie à 0,56 g/l, soit 1,68 g/24 h.

C) La glycémie est à 1,15 g/l.

D) L'amylasémie varie de 32 à 50 US.

E) Le bilan infectieux pratiqué dès l'entrée s'est avéré normal. Plusieurs hémocultures sont restées négatives ainsi que les différents séro-diagnostics et les recherches de virose. Quant à la cuti-réaction, elle est simplement positive.

F) Il a enfin été pratiqué un électromyogramme qui s'est avéré normal.

V. AINSI L'ENSEMBLE DE CE BILAN est en faveur d'un lupus érythémateux. Mais un dernier élément vient encore compliquer le diagnostic ; chez cette malade qui ne présente aucun signe fonctionnel oculaire, aucun signe de glossite ou de stomatite, aucun signe d'hypertrophie

parotidienne, nous trouvons à l'interrogatoire une certaine difficulté de déglutition par « *manque de salive* ».

L'examen oculaire va alors mettre en évidence une kérato-conjonctivite sèche avec un *test de Shirmer très diminué* et une épreuve de coloration au rose bengale positive.

L'ensemble du tableau évoque donc un syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren.

VI. L'ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT.

* *On institue un traitement associant :*

- Deltacortisone : 60 mg par jour;
- Hydroxychloroquine : 3 comp. par jour.

Ce traitement amène très vite une amélioration clinique et biologique spectaculaire :

— reprise de l'appétit et prise de poids,

— normalisation de la courbe thermique,

— disparition des signes fonctionnels respiratoires,

— réparation de l'anémie et chute de l'éosinophilie qui passe à 5 % en une semaine.

* *Après deux mois de traitement*, le bilan biologique est très nettement amélioré :

— la VS tombe à 40 mm à la première heure,

— l'hémogramme est normal,

— on ne retrouve plus de cellules de Hargraves et les anticorps anti-DNA et anti-nucléoprotéines disparaissent. Il persiste des auto-anticorps anti-nucléaires dont le titre est bas. Les hématies sont faiblement revêtues, le test de Coombs est faiblement positif, les auto-anticorps libres sont très faibles,

— le Waaler-Rose est à 1/64, le latex est négatif, le bilan rénal reste normal.

* *La malade a été revue*, onze mois après sa sortie et après diminution progressive des doses de corticoïdes. L'état clinique est très satisfaisant, on ne retrouve plus de cellules de Hargraves, le LE-test reste négatif, la VS est à 11 mm à la première heure et l'hémogramme est le suivant :

— hématies : 5 000 000/mm^3;

— valeur globulaire : 1;

— leucocytes : 4 100,
avec la formule blanche suivante :
PN : 53 %,
PE : 6 %,
PB : 1 %,
lympho. : 25 %,
mono. : 5 %,
Moyens mono. : 9 %.

Ainsi, en résumé :

* Chez une malade de 48 ans présentant une altération de l'état général et une fièvre d'origine indéterminée, un premier bilan biologique met en évidence :

— une très importante accélération de la vitesse de sédimentation,

— une anémie et une leucopénie avec hyperéosinophilie.

* Successivement apparaissent :

— une localisation pleurale précédée de manifestations fonctionnelles respiratoires difficiles à classer;

— une éruption nodulaire hypodermique qui, associée à l'éosinophilie et au reste du tableau, fait évoquer le diagnostic de *périartérite noueuse*.

Mais l'examen anatomo-pathologique des lésions nodulaires biopsiées ne montre pas de lésions artérielles; il s'agit de thromboses veineuses hypodermiques.

* Les recherches immunologiques révèlent alors un syndrome riche et complet de *lupus systémique.*

* Enfin des tests oculaires confirment l'existence d'un *syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren* incomplet, déjà soupçonné par l'examen clinique.

* Un traitement associant corticoïdes et anti-malariques entraîne une amélioration spectaculaire qui persiste un an après.

CHAPITRE III

PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES

Notre observation est très particulière sur le plan clinique. En effet, si l'on se rapporte aux formes classiques des collagénoses, dans leurs expressions les plus complètes et les plus polymorphes, elle se caractérise par l'absence totale de toute manifestation articulaire, cardiaque ou neurologique, sans aucun stigmate d'atteinte rénale et sans manifestations dermatologiques nettement caractérisées.

D'autre part, elle montre combien le diagnostic est parfois délicat au sein de la grande famille des collagénoses, ceci même entre des entités aussi réelles que le lupus érythémateux disséminé et la périartérite noueuse.

Nous allons dans la suite de ce travail nous attacher à répondre aux questions qui viennent à l'esprit du praticien lorsque l'on évoque les difficultés de diagnostic dans le cadre des collagénoses.

Ainsi nous envisagerons les problèmes suivants :

— Quand penser à l'éventualité d'une collagénose en pratique quotidienne ?

— Comment s'orienter sur le plan clinique vers un lupus systémique ou vers une périartérite noueuse ?

— Comment confirmer l'impression clinique ?

— Enfin, nous envisagerons les problèmes posés par l'association syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren - collagénoses.

I. QUAND PENSER A L'ÉVENTUALITÉ D'UNE COLLAGÉNOSE ?

* Les collagénoses sont parfois évidentes à reconnaître sur leur seul tableau clinique, mais plus souvent leur identification fera appel aux examens de laboratoire.

D'une manière générale, l'idée de collagénose doit toujours être présente à l'esprit du praticien qui se trouve confronté à *une pathologie inhabituelle*, apparue chez un sujet jeune, le plus souvent antérieurement sain, mais ayant présenté parfois, quelques mois ou années auparavant, d'autres manifestations étonnantes, transitoires.

Cette attitude qui peut paraître excessive est utile en ce sens qu'elle invite à *demander au moins une vitesse de sédimentation* pour tout malade « bizarre ». La constatation d'une importante accélération de celle-ci ouvre alors la porte à plusieurs hypothèses et aux investigations complémentaires qu'elles appellent et qui vont conduire au diagnostic.

* *Certains symptômes* pour lesquels on n'arrive pas à trouver une cause banale doivent, plus que d'autres, orienter le praticien vers l'éventualité d'une collagénose :

— une fièvre prolongée, d'origine indéterminée, résistante aux thérapeutiques symptomatiques. Souvent élevée, parfois simple fébricule, cette fièvre pourra revêtir un aspect pseudo-typhique ou plus souvent être intermittente ou rémittente;

— une altération notable de l'état général avec par ordre de fréquence décroissante, asthénie intense, amaigrissement plus ou moins important, anorexie.

Il s'agit là de signes généraux, qui ne manquent que rarement dans les collagénoses, mais le praticien pourra aussi être mis en éveil par d'autres symptômes cliniques dont chacun d'eux a une valeur d'orientation vers telle ou telle des maladies du groupe; on peut citer :

— des douleurs musculaires sans topographie systématisée;

— un gonflement douloureux de plusieurs articulations;

— l'installation progressive d'une raideur articulaire douloureuse;

— l'apparition d'un syndrome de Raynaud typique ou l'aggravation d'une intolérance au froid des extrémités existant depuis plusieurs années;

— l'apparition d'une néphrite albuminurique et hématurique tenace, sans angine préalable, surtout s'il s'agit d'une jeune femme;

— une éruption cutanée de la face, tenace, d'aspect atypique mais habituellement « sale », du fait de la présence simultanée de cicatrices discrètement pigmentées, d'une éruption passée;

— l'apparition d'un épanchement pleural chez un sujet jeune, fébrile, asthénique, pour lequel il est impossible de prouver une étiologie bacillaire, maligne ou infectieuse.

* *Enfin, dans d'autres cas, c'est une anomalie biologique*, de découverte fortuite, qui donnera l'éveil :

— franche accélération de la vitesse de sédimentation sanguine,

— hypergammaglobulinémie,

— réaction de Bordet-Wassermann positive chez un sujet sans antécédents syphilitiques et dont le test de Nelson va s'avérer normal,

— anémie hémolytique d'apparence primitive chez un adulte jeune,

— purpura thrombopénique avec diminution considérable du nombre des plaquettes.

* *Cette liste non exhaustive* fait apparaître que si les circonstances dans lesquelles le praticien devra suspecter une collagénose sont multiples et variées, il reste en commun pour toutes cet « *air de famille* » dont la bizarrerie même doit inciter à les suspecter.

Mais il faut, dans ce domaine, condamner avec Siguier [42], « la facilité avec laquelle nombre de médecins, devant tout tableau qu'ils comprennent mal, transforment en diagnostic de collagénose ce qui ne devrait être qu'une simple hypothèse ».

En effet, la connaissance des formes cliniquement estompées des collagénoses et leur extension nosologique imposent aujourd'hui des critères paracliniques indispensables à un diagnostic sérieux.

Il demeure que pendant des mois ou des années, l'affection peut se dissimuler derrière un certain nombre de déguisements. Dans une étude portant sur 126 cas de lupus érythémateux disséminé, Haserick [18] donne une liste de tableaux pathologiques (ou de faux diagnostics) qui représentaient autant de formes atypiques de la maladie lupique :

— anémie,

— brucellose,

— accident vasculaire cérébral,

— dépression nerveuse,

— autres collagénoses,

— dermatoses médicamenteuses,

— néphrose,

— pneumonie,

— purpura,

— syndrome de Raynaud,
— fièvre rhumatismale,
— épilepsie,
— érythème multiforme,
— syndrome de Felty,
— glomérulonéphrite,
— anémie hémolytique,
— méningite,
— sclérodermie,
— endocardite bactérienne subaiguë,
— syphilis,
— trichinose,
— tuberculose.

Ainsi on voit à quels errements de diagnostic peut nous exposer une maladie lupique mal individualisée cliniquement et combien, pour les collagénoses, comme pour beaucoup de maladies d'actualité, le problème est surtout d'y penser.

II. COMMENT S'ORIENTER SUR LE PLAN CLINIQUE VERS UN LUPUS SYSTÉMIQUE OU VERS UNE PÉRIARTÉRITE NOUEUSE ?

Dans ces deux maladies de système, c'est au niveau de tous les appareils de l'organisme que des signes pourront s'offrir au clinicien :

A. Du point de vue rhumatologique.

L'atteinte articulaire est très fréquente dans ces deux collagénoses.

1°) *Dans le lupus érythémateux disséminé.*

L'atteinte articulaire est rapportée avec une fréquence extrême par de nombreux auteurs :

— 91 % des 108 cas d'Armas-Cruz et coll. [3] ;
— 90 % des 520 cas de Dubois et coll. [11] ;
— 91 % des 138 cas d'Harvey et coll. [16].

Il peut s'agir suivant les cas :

- d'arthralgies simples diffuses,
- de polyarthrites aiguës (89 % pour Dubois) : souvent mobiles, elles peuvent simuler une maladie de Bouillaud,
- de polyarthrites chroniques avec déformations (26 % pour Dubois). La localisation aux mains amène à évoquer le diagnostic de polyarthrite chronique rhumatoïde et le problème se complique du fait que des cellules de Hargraves sont parfois rencontrées dans des polyarthrites chroniques rhumatoïdes authentiques.

2°) *Dans la périartérite noueuse.*

Il s'agit essentiellement de poussées d'arthralgies diffuses avec myalgies d'accompagnement. L'intensité de ces dernières et la localisation fréquente au niveau des muscles péri-articulaires, ont permis d'individualiser une *forme pseudo-rhumatismale* de la maladie. Nous verrons plus loin l'importance de l'atteinte musculaire dans la périartérite noueuse.

B. Du point de vue néphrologique.

Le néphrologue sera en général en présence de formes sévères et évoluées de ces deux collagénoses, le diagnostic n'offrant ici aucune difficulté. Mais lorsque l'atteinte rénale est précoce et paraît isolée, le diagnostic est moins aisé et nécessite souvent d'avoir recours à la ponction-biopsie rénale.

1°) *Dans le lupus érythémateux disséminé.*

L'atteinte rénale existe fréquemment et Dubois la rapporte dans 57 % de ses cas. Il s'agit le plus souvent

d'un syndrome néphrotique dans lequel l'hématurie microscopique, notable, serait très caractéristique. L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique, majeure, détient le pronostic vital à plus ou moins long terme. L'étude histologique, après ponction-biopsie, permet de décrire les classiques images glomérulaires en « *wire-loops* ».

2°) *Dans la périartérite noueuse.*

L'atteinte rénale est aussi très fréquente (jusqu'à 80 % des cas pour certains auteurs). La symptomatologie rénale de la maladie est souvent discrète. Il peut s'agir :

— de douleurs lombaires : souvent banales, elles doivent lorsqu'elles deviennent intenses, s'accompagnant d'un empâtement lombaire, faire suspecter la survenue d'un hématome péri-rénal, éventualité rare, mais comportant une sanction chirurgicale d'urgence;

— de dysurie, de pollakiurie;

— de troubles azotémiques lorsque s'installe une oligo-anurie.

Le type clinique le plus fréquent de cette atteinte rénale est celui d'une *néphroangiosclérose maligne* se manifestant par :

— une protéinurie modérée,

— une hématurie microscopique en général importante.

Elle évolue rapidement vers une anurie terminale. A l'examen nécropsique, les lésions de périartérite au niveau du rein seront le plus souvent évidentes.

C. Du point de vue dermatologique.

Les manifestations cutanéo-muqueuses sont fréquentes dans les deux maladies. Parfois typiques, comportant souvent de nombreux pièges diagnostiques, quelles sont ces manifestations ?

1°) *Dans le lupus érythémateux disséminé.*

a) La manifestation dermatologique la plus caractéristique est *l'éruption faciale,* surtout évocatrice par sa topographie en « vespertillo ». Elle atteint, de façon systématique, le nez et les régions sous-orbitaires, pouvant évoquer le dessin d'un masque. Elle peut s'étendre plus loin, gagnant les joues, les oreilles et le cou. Cette éruption présente un caractère érythémato-squameux, faite de plages et de macules parfois violacées, souvent recouvertes de fines squames.

Fréquente (57 % des cas de Dubois), cette éruption évolue par poussées; elle peut, d'autre part, apparaître à n'importe quel moment évolutif de la maladie.

b) Des *érythèmes divers* peuvent apparaître, notamment à la face dorsale des mains, à la pulpe des doigts. Ce sont des taches œdémateuses souvent accompagnées de taches purpuriques des doigts dont le centre, vésiculeux ou non, est décoloré. Ces pétéchies, très évocatrices du lupus érythémateux disséminé, sont rapportées par Dubois dans 20 % de ses cas.

c) Une *alopécie* diffuse ou en plaques (existant dans 20 % des cas de Dubois) est parfois notée, en particulier tout au long de l'implantation des cheveux dans la région frontale. Les cheveux deviennent cassants, secs, ternes, évoquant ceux des myxœdémateux.

d) Enfin, des *exulcérations de la muqueuse buccale* peuvent être notées (11 % pour Dubois). Elles sont volontiers douloureuses, de type érosif, herpétiformes.

2°) *Dans la périartérite noueuse.*

Les manifestations dermatologiques sont moins fréquentes (25 % des cas seulement).

a) Elles sont dominées par l'existence de *nodules hypodermiques*, de la taille d'un pois ou d'une noisette.

Durs, relativement mobiles, ils sont recouverts d'une peau qui prend une teinte violacée, évoquant l'érythème noueux. Surtout fréquents aux extrémités des membres, ils peuvent aussi apparaître au niveau des avant-bras, des bras, ou du visage. Ils ne suppurent jamais et se résorbent spontanément en quelques jours ou en quelques semaines. Ils se renouvellent à intervalles plus ou moins rapprochés. Très évocateurs de la périartérite noueuse, ils sont inconstants, manquant dans plus de trois-quart des cas.

b) Des « *livédo* » sont souvent décrits par les auteurs. A côté du livédo classique qui est exceptionnel, le livédo racémosa semble plus fréquent. Aspect marbré de la peau, décrivant un réseau cyanotique, il ne disparaît pas à la chaleur, et la vitropression laisse persister de grandes lignes jaunâtres. Il siège le plus souvent au niveau des membres inférieurs.

c) Des zones d'*œdème segmentaire* (poignets, chevilles), d'aspect pseudo-inflammatoire, existent parfois.

d) Enfin, ont été décrites diverses manifestations, telles que :

— lésions érythémateuses très polymorphes : macules rosées de la face et des membres, placards érythémato-bulleux parfois nettement purpuriques, parfois scarlatiniformes, lésions vésiculo-bulleuses des doigts évoluant parfois vers une ulcération nécrotique;

— gangrènes cutanées sèches ou humides;

— infiltrations et ulcérations muqueuses parfois nécrosantes.

Ainsi, en dehors des nodules typiques, les manifestations cutanéo-muqueuses de la périartérite noueuse peuvent revêtir des aspects très divers et égarer le diagnostic.

D. Du point de vue cardio-vasculaire.

L'atteinte cardio-vasculaire est, au total, fréquente et polymorphe dans les deux maladies.

1°) *Dans le lupus érythémateux disséminé.*

Une atteinte cardio-vasculaire est rapportée dans de nombreux cas par différents auteurs :

— 30 % des cas de Klemperer,

— 55 % des cas d'Harvey,

— 88 % de ceux d'Armas-Cruz.

Il peut s'agir d'une atteinte cardiaque ou d'une atteinte vasculaire périphérique.

* L'atteinte cardiaque: elle domine souvent l'évolution immédiate du lupus érythémateux disséminé. Les trois tuniques cardiaques sont intéressées :

a) *L'endocardite lupique*, décrite en 1924 par Libman et Sachs, est relativement rare (6 % des cas d'Hejtmancik et coll. [21]). Pouvant porter sur toutes les valves, elle n'entraîne que peu de perturbations fonctionnelles ou hémodynamiques, et pas de perturbations de l'ECG. Sa seule traduction est représentée par la perception auscultatoire d'un souffle le plus souvent systolique, plus rarement diastolique, traduisant alors l'existence d'une insuffisance aortique. Les hémocultures pratiquées resteront toujours négatives, bien entendu. Cette endocardite est souvent un diagnostic d'autopsie.

b) *La péricardite lupique* est, elle, beaucoup plus fréquente : Harvey la rapporte dans 44 % de ses cas, Hejtmancik dans 17 % des siens. Souvent précoce dans la maladie, elle comporte en général une traduction fonctionnelle et auscultatoire typique, parallèle au volume de l'épanchement. Celui-ci contient des cellules de Hargraves qu'il faut penser à rechercher devant toute péricardite d'apparence primitive. D'évolution traînante,

rechutant volontiers, cette péricardite n'évolue jamais vers la constriction. Par contre son association avec une pleurésie est fréquente.

c) *La myocardite lupique* apparaît comme l'atteinte cardiaque la plus fréquemment notée : 33 % des cas d'HEJTMANCIK, 18 % de ceux de DUBOIS. Mais ses manifestations cliniques sont rares avant l'apparition d'une déchéance cardiaque globale et terminale.

Ainsi, le cardiologue peut être amené à porter un diagnostic de lupus érythémateux disséminé non pas tant devant une insuffisance cardiaque grave, résistante aux tonicardiaques, car il s'agit là d'une complication tardive des formes sévères, mais plutôt devant un tableau évoquant une endocardite infectieuse alors que les hémocultures restent négatives, qu'un traitement d'épreuve par la pénicilline reste inefficace, ou alors encore devant un tableau de péricardite en apparence primitive.

* Les atteintes vasculaires périphériques :

a) On peut ranger dans ce cadre l'*hypertension artérielle* qui n'est que rarement notée dans le lupus érythémateux disséminé. Seules quelques formes rénales évoluées la comportent. Mais il faut savoir qu'elle peut apparaître comme essentielle en l'absence d'atteinte rénale.

b) Les manifestations vasculaires périphériques proprement dites sont, dans l'ensemble, de constatation rare, mais leur existence fût notée dès 1935 par KLEMPERER et BAEHR. Leurs manifestations cliniques s'individualisent en :

— Artérites portant :

- soit sur les artères des membres supérieurs et inférieurs. Elles sont en général distales, intéressant les toutes dernières ramifications des artères des doigts ou des orteils. L'atteinte des gros troncs

des membres est beaucoup plus rare (5 cas décrits par ALARCON-SEGOVIA [2]) ;

- soit sur les gros troncs artériels. HRADSKY et coll. [22] rapportent quatre cas d'artérites des gros troncs issus de l'aorte, PHILLIPS et HOWLAND [34] ont, eux, observé des artérites mésentériques.

— Ulcères de jambe.

Généralement bas-situés, supra-malléolaires, malléolaires ou pré-tibiaux, ils sont souvent multiples et superficiels. Ils peuvent parfois précéder de plusieurs années toute autre manifestation de la maladie. Leur fréquence est faible (DUBOIS en compte 5,6 % sur ses 520 cas, ALARCON-SEGOVIA en rapporte 7 cas, dont 5 étaient associés à des oblitérations artérielles périphériques).

— Thrombophlébites.

Leur survenue au cours du lupus érythémateux disséminé a été notée par de nombreux auteurs : ALARCON-SEGOVIA en rapporte quatre cas, ARMAS-CRUZ les observe dans 10 % de ses cas, et DUBOIS dans 5 % des siens. Elles apparaissent souvent très précocement dans la maladie et sont volontiers multiples et récidivantes. Elles peuvent être profondes ou superficielles, sans aucun caractère clinique particulier.

— Syndrome de Raynaud.

Sa survenue dans le lupus érythémateux disséminé est fréquente (18 % des cas de DUBOIS, 16 % de ceux d'ARMAS-CRUZ) et aussi, précoce, par rapport aux manifestations systémiques de la maladie.

2°) *Dans la périartérite noueuse.*

Les manifestations cardio-vasculaires apparaissent tardivement, souvent comme complication terminale. Ceci

explique que le cardiologue ne se trouve que rarement au départ du diagnostic, la périartérite noueuse étant pourtant, par définition même, une maladie cardio-vasculaire.

* L'atteinte cardiaque.

Les trois tuniques du cœur peuvent être intéressées :

a) L'endocardite est exceptionnelle;

b) La péricardite est fréquente à l'autopsie. mais la traduction clinique est souvent absente;

c) La *myocardite* apparaît comme très fréquente. La tachycardie qu'elle engendre existant dans 90 à 95 % des cas suivant les auteurs. Elle s'associe aux altérations vasculaires pour faire apparaître une insuffisance cardiaque évoluant vers la déchéance globale et terminale du cœur, rebelle aux digitaliques.

Les artères coronaires sont intéressées dans 70 % des cas. Cette coronarite ne comporte que peu de manifestations cliniques; l'infarctus du myocarde est rarissime, mais sa survenue chez l'enfant doit systématiquement faire suspecter une périartérite noueuse. Les signes électrocardiographiques de coronarite sont banaux, souvent seule traduction objective de cette atteinte.

* L'atteinte vasculaire périphérique.

Elle reste assez peu fréquente et sa traduction clinique est représentée suivant les cas par :

— des gangrènes parcellaires des extrémités par oblitération artériolaire;

— des troubles artéritiques quand les gros troncs artériels participent;

— des thrombophlébites, révélant alors l'atteinte du versant veineux.

* L'hypertension artérielle.

Il s'agit par contre d'un maître symptôme de la périartérite noueuse (60 à 75 % suivant les auteurs). En général sévère, évolutive, elle comporte tous les risques évolutifs et d'accidents propres aux hypertensions à tendance maligne.

E. Du point de vue pulmonaire.

Comme tous les autres appareils, le poumon peut être le siège de localisations des deux maladies.

1°) *Dans le lupus érythémateux disséminé.*

Il existe deux types de manifestations, les unes pleurales, les autres pulmonaires proprement dites.

a) Les manifestations pleurales.

Les publications de divers auteurs prouvent leur grande fréquence : 45 % des cas de Dubois, 56 % des cas d'Harvey.

Les pleurésies lupiques sont souvent révélatrices de récidives fréquentes, en général spontanément résolutives. Manifestations spécifiques de la maladie, elles ne constituent ni des complications infectieuses, ni une conséquence de l'atteinte cardiaque. Elles peuvent être latentes ou asymptomatiques; habituellement bilatérales, leur épanchement est peu abondant et leur ponction ramène un liquide jaune citrin ou plus ou moins hémorragique, riche en albumine, mais pour lequel la réaction de Rivalta est paradoxalement négative. L'examen cytologique de ce liquide est banal: des cellules de Hargraves sont exceptionnellement rencontrées. Il n'existe pas dans le lupus érythémateux disséminé d'épanchements à éosinophiles. Si elle est le plus souvent isolée, cette atteinte pleurale peut aussi s'intégrer dans un tableau de pleuro-péricardite ou être associée à une atteinte du parenchyme pulmonaire.

b) Les manifestations parenchymateuses.

D'allure très polymorphe, peu spécifiques, elles sont très difficiles à reconnaître mais très fréquentes : 53 % des cas d'Armas-Cruz, 32 % des cas de Dubois, 45 % de ceux d'Harvey.

Elles peuvent donner lieu à toute la symptomatologie fonctionnelle pulmonaire : douleurs thoraciques surtout, mais aussi toux, dyspnée, expectoration, hémoptysie.

Les aspects radiographiques sont très variables, les images étant le plus souvent basales, mobiles et fugaces. Il s'agit soit d'infiltrats non homogènes, mal limités et flous, soit d'opacités hilo-phréniques comparables à celles des pneumopathies atypiques, soit encore d'opacités systématisées, soit enfin d'images pommelées, basales, rappelant l'aspect du poumon cardiaque.

L'évolution en est subaiguë, étalée sur plusieurs semaines ou sur plusieurs mois. Ces manifestations respiratoires ne sont jamais responsables de l'évolution fatale du lupus érythémateux disséminé.

Ainsi, sur le plan respiratoire, le diagnostic du lupus érythémateux disséminé pose des problèmes variables. Si le lupus érythémateux disséminé est connu, il faut éliminer la possibilité d'infection pleurale ou parenchymateuse surajoutée ou le retentissement d'une atteinte cardiaque avant de rapporter les manifestations à une localisation de la maladie lupique. Aucun examen complémentaire n'est ici spécifique, y compris la biopsie pleurale à l'aiguille qui est peu convaincante. Les pourcentages rapportés par les auteurs sont de ce fait très différents suivant qu'il s'agit de ceux notés cliniquement ou de ceux donnés par l'autopsie; ils vont de 1 % pour Dubois à 22 % pour Harvey, en ce qui concerne les pneumonies lupiques. Si le lupus érythémateux disséminé n'est pas connu, les images parenchymateuses sont beaucoup plus difficiles à distinguer d'une pneumopathie

virale ou bactérienne. Le diagnostic repose alors, soit sur la biopsie chirurgicale qui est rarement pratiquée, soit surtout sur la recherche de cellules de Hargraves dans le sang ou dans le liquide pleural.

2°) *Dans la périartérite noueuse.*

La fréquence de l'atteinte est, ici aussi, très discutée; elle varie de 35 à 70 % suivant les auteurs (Turiaf en a même signalé 10 cas sur 11 malades, dans un service de pathologie respiratoire, il est vrai).

Ces manifestations revêtent différents aspects cliniques :

a) *L'asthme et ses équivalents.*

L'asthme complique 13 à 15 % des périartérites noueuses (Turiaf [47]). Bien souvent, l'asthme précède la périartérite noueuse et quand celle-ci apparaît, il prend alors un aspect malin, avec paroxysmes répétés sur un fond de dyspnée permanente et de bronchorrée abondante. Cet état évolue vers un « état de mal asthmatique », très rebelle au traitement. La surinfection est de règle avec hyperthermie à grandes oscillations. Le tableau clinique peut comporter des arthralgies ou des myalgies prédominant aux extrémités des membres, mais les nodules cutanés sont rares dans ces formes avec atteinte pulmonaire.

Les examens de laboratoire montrent une hyperleucocytose avec une hyperéosinophilie, parfois supérieure à 50 %, une vitesse de sédimentation très accélérée, une hypergammaglobulinémie.

Le diagnostic de périartérite noueuse repose essentiellement alors sur la découverte d'une atteinte rénale et sur la biopsie musculaire.

Malgré son intensité, cet asthme ne compromet que rarement le pronostic vital grâce à la cortisonothérapie qui parvient à le juguler.

Certaines manifestations, telles que catarrhe bronchique avec toux coqueluchoïde, trachéite rebelle, ont été rap-

portées dans la périartérite noueuse; s'accompagnant d'une grande éosinophilie sanguine, elles peuvent être considérées comme des équivalents d'asthme, dont elles sont souvent des formes de début.

b) *Les autres manifestations respiratoires.*

— Des infiltrats pulmonaires isolés peuvent plus rarement apparaître. Il peut s'agir d'une pneumonie fébrile d'aspect banal. Parfois c'est une découverte d'examen radiologique chez un malade qui tousse mais reste apyrétique. L'altération de l'état général n'apparaît que plus tardivement et le diagnostic est très difficile devant ces images non spécifiques: gros infiltrats nuageux, réticulation fine avec petits nodules, atélectasie lobaire ou segmentaire, voire même aspect pseudo-tumoral. Et ce n'est que lorsqu'apparaîtront les nodules sous-cutanés que l'on rattachera ces manifestations à leur étiologie.

Les foyers pulmonaires sont souvent accompagnés d'épanchements pleural, péricardique, ou péritonéal, dont le liquide est très riche en éosinophiles. Par contre, l'éosinophilie sanguine fait souvent défaut en dehors de l'asthme. L'évolution de ces foyers pulmonaires ou pleuraux est fréquemment résolutive et ne conduit ni vers l'insuffisance respiratoire chronique, ni vers le cœur pulmonaire chronique; le pronostic vital n'est jamais mis en jeu.

— Un aspect particulier est celui des infiltrats pulmonaires chroniques à rechutes avec éosinophilie.

Ils réalisent un tableau très proche de celui des manifestations pulmonaires de la périartérite noueuse. Il est possible que ces deux affections soient apparentées, mais dans le cas des infiltrats chroniques à éosinophiles, aucune autre atteinte viscérale n'est notée.

F. Du point de vue neurologique.

1°) *Dans le lupus érythémateux disséminé.*

Suivant les auteurs, c'est à plus de 25 % des cas de lupus érythémateux disséminé, qu'il faut évaluer la fréquence des formes neurologiques.

Il faut, ici encore, signaler d'emblée la variabilité de leurs aspects cliniques et évolutifs, et le manque de spécificité de leur symptomatologie. Il s'agit de troubles neurologiques ou psychiatriques sans aucun caractère pathognomonique. Tout au plus peut-on noter :

— la prédominance des atteintes centrales sur les atteintes périphériques qui sont beaucoup plus rares,

— et le « silence » symptomatologique pluri-viscéral alors que s'accentue la poussée neurologique (Siguier). En fait, cette poussée peut aussi s'observer lors d'une période « active » ou à la fin de l'évolution.

a) *L'épilepsie* n'est pas rare dans le lupus érythémateux disséminé (Dubois la note dans 14 % de ses cas, 17 % des cas d'Harvey la comportent). Elle peut être soit généralisée, soit Bravais-Jacksonienne, soit simple découverte électroencéphalographique. La survenue d'une crise convulsive dans un tableau d'altération de l'état général avec fièvre doit faire penser à l'éventualité d'un lupus érythémateux disséminé.

b) *Les troubles psychiques* sont assez fréquents (12 % des cas de Dubois, 19 % de ceux d'Harvey), mais n'ont rien de spécifique. Le plus souvent à type de psychose aiguë, plus rarement à type d'épisodes dépressifs. Le clinicien devra ici faire la part de ce qui revient à l'intoxication thérapeutique (corticoïdes).

c) *Les atteintes du système nerveux central* d'origine vasculaire sont rares mais très polymorphes. Ainsi

pourront être notés: hémiplégie, monoplégie, mouvements choréiques, atteintes des paires crâniennes, avec diplopie et nystagmus, etc.

d) Enfin, *l'examen du fond d'œil* peut révéler des lésions évocatrices d'une collagénose : nodules blancs, « flocons cotonneux », proches mais non identiques aux nodules dysoriques décrits dans la périartérite noueuse. Leur existence est fréquente : 16 % des cas d'Armas-Cruz, 10 % de ceux de Dubois, 24 % de ceux d'Harvey.

L'examen de la rétine notera aussi, parfois, l'existence d'un œdème papillaire avec exsudats et hémorragies (10 % pour Harvey) en l'absence d'hypertension artérielle ou de diabète.

2°) *Dans la périartérite noueuse.*

Les manifestations neurologiques et oculaires sont fréquentes dans la périartérite noueuse (20 à 50 % suivant les auteurs).

Il existe, à l'inverse de ce qui se passe dans le lupus érythémateux disséminé, une prédominance des atteintes périphériques sur les atteintes centrales.

a) *Les syndromes périphériques.*

— Les plus caractéristiques sont représentés par des mononévrites mixtes sensitivo-motrices, d'installation très brutale et portant sur les troncs nerveux des membres : cubital, radial, médian, sciatique, tibial antérieur.

La symptomatologie est très évocatrice : aréflexie, parésie ou paralysie flasque grossière, algies spontanées ou provoquées à la mobilisation du membre atteint, à la pression des masses musculaires et du tronc nerveux dans le territoire paralysé.

Riser, Gayral et Turnin [37] ont décrit quatre types de tableau clinique possibles pour ces névrites :

- mononévrite isolée d'un territoire bien limité,

- mononévrites successives évoluant vers la constitution d'une polynévrite vraie, sensitivo-motrice,
- mononévrites successives à topographie bilatérale et symétrique,
- enfin, multinévrites extensives, asymétriques, aboutissant à une quadriplégie.

— Moins évocatrices mais fréquentes sont des polynévrites vraies, également de début brutal, à forme paraplégique, entraînant une importante amyotrophie. Leur évolution est toujours grave et rarement régressive.

A ces tableaux de mono et de polynévrites peuvent s'associer des atteintes des paires crâniennes.

b) Les syndromes centraux.

Beaucoup moins fréquents, ils sont très polymorphes et sans spécificité. Il peut s'agir :

— de manifestations comitiales généralisées ou de type Bravais-Jacksonnien, en particulier chez l'enfant;

— de la survenue brutale d'un syndrome hémiplégique;

— de syndromes méningo-encéphalitiques avec dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien.

c) Les troubles oculaires.

Des troubles ophtalmologiques peuvent apparaître précocement ou comme complication de la maladie.

Ont été décrits :

— des troubles oculo-moteurs par atteinte des paires crâniennes correspondantes,

— des troubles trophiques divers : sclérite inflammatoire, ulcération de la cornée et, surtout, décollement de rétine en général bilatéral mais tardif dans l'évolution de la maladie.

L'examen du fond d'œil recherchera, à côté des signes de stase papillaire avec hémorragies et exsudats, la

présence de *nodules dysoriques*; ceux-ci, non spécifiques de la périartérite noueuse, s'observent toutefois dans cette maladie avec une fréquence bien supérieure aux autres collagénoses.

G. Du point de vue hépato-digestif.

1°) *Dans le lupus érythémateux disséminé.*

Les manifestations digestives sont d'une très grande fréquence dans le lupus érythémateux disséminé (62 % des cas d'Armas-Cruz).

a) Tous les signes fonctionnels digestifs peuvent se voir (cf. Fig. I). Les douleurs abdominales survenant en crises sont l'expression d'une péritonite lupique que l'anatomie pathologique a pu identifier.

b) C'est surtout le problème de l'atteinte hépatique qui sera discuté.

On distingue hépatite lupoïde et hépatite lupique : il s'agit, en fait, d'affections extrêmement semblables. Schématiquement il importe surtout de distinguer deux grandes formes d'atteinte hépatique :

— la forme cirrhotique où dominent l'hépatosplénomégalie et l'hypertension portale;

— la forme ictérique où l'ictère progressif prolongé et à rechutes domine l'hépatosplénomégalie qui est toutefois quasi-constante.

Sur le plan biologique le profil très particulier (BSP peu perturbée, hypergammaglobulinémie avec hyperprotidémie) permet, en général, un diagnostic différentiel facile avec les hépatites virales et les cirrhoses éthyliques. Toutefois, on devra s'attacher aussi à éliminer d'autres affections plus rares, telles que :

— cirrhoses hypergammaglobulinémiques de la jeune femme avec acné et hypercorticisme (Bongiovanni et Eisenmerger);

— cirrhoses dysglobulinémiques (Cattan, Dausset et Pariente) ;
— cirrhoses de Waldenstrom chez la jeune femme avec polyarthralgies et fièvre.

Cette atteinte hépatique dans le lupus est très fréquente :

L'hépatomégalie est notée dans 25 % des cas pour Armas-Cruz, dans 23 % des cas pour Dubois, dans 32 % des cas pour Harvey.

	520 cas - Dubois et Tuffanelli	138 cas - Harvey et Mac-Gehee
Anorexie.	49 %	
Nausées et vomissements. . . .	53 %	25 %
Diarrhée.	6 %	8 %
Dysphagie.	1,5 %	6 %
Douleurs abdominales.	19 %	10 %
Hémorragies digestives.	6,3 %	5 %
Ictère.	4 %	3 %

Fig. 1. — Signes digestifs dans le Lupus érythémateux disséminé

2°) *Dans la périartérite noueuse.*

L'atteinte anatomique de l'appareil digestif est retrouvée dans 50 à 70 % des cas suivant les auteurs.

La traduction clinique manque souvent et revêt, quand elle existe, un polymorphisme extrême, allant de troubles symptomatiques banaux à la survenue brutale d'accidents dramatiques.

a) Les manifestations symptomatiques :

Elles peuvent être très diverses et lorsqu'elles ouvrent la scène clinique, elles vont faire longuement errer le diagnostic. Il peut s'agir :

— de douleurs abdominales plus ou moins localisées ou au contraire très diffuses;
— de troubles dyspeptiques variés et de signes fonctionnels: anorexie, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, ictères, etc.

b) Les accidents aigus :

Ils peuvent survenir au stade initial ou au stade terminal de la maladie et revêtir l'aspect de tous les « grands drames chirurgicaux de l'abdomen » :
— hémorragies digestives cataclysmiques,
— perforations intestinales,
— appendicites aiguës et occlusions,
— infarctus mésentériques, hépatiques, spléniques ou pancréatiques.

Dans tous les cas, ils engagent le pronostic vital.

H. Atteinte d'autres appareils.

1°) *L'atteinte ganglionnaire et splénique.*

a) Elle est fréquente dans le lupus érythémateux disséminé (46 % des cas d'Armas-Cruz, 58 % des cas de Dubois).

On a décrit :
— des polyadénopathies, petites, sans caractère spécifique;
— une splénomégalie très inconstante, la rate étant le siège de la classique fibrose périartérielle en bulbe d'oignon, qui n'a pas de caractère de spécificité.

b) Elle est, par contre, rare dans la périartérite noueuse, seule la splénomégalie existant parfois.

2°) *L'atteinte du système musculaire.*

a) Dans le lupus érythémateux disséminé, Armas-Cruz note une atteinte musculaire dans 63 % des cas, responsable de :

— myalgies diffuses ou localisées, spontanées ou provoquées;
— hypotonie avec amyotrophie localisée ou généralisée.

La biopsie fait apparaître l'existence d'une myosite interstitielle.

b) Dans la périartérite noueuse, l'atteinte musculaire est souvent rencontrée, réalisant une polymyosite évoluant vers une amyotrophie intense et diffuse.

III. COMMENT CONFIRMER L'IMPRESSION CLINIQUE ?

Nous avons vu combien est grand le polymorphisme clinique du lupus érythémateux disséminé et de la périartérite noueuse. Le diagnostic est souvent compliqué du fait qu'il existe des *formes pauci-symptomatiques* et qu'il n'est pas rare d'observer des *formes de passage* entre les différentes collagénoses.

Certains examens complémentaires permettent d'étayer le diagnostic, mais ils sont loin d'être toujours positifs du premier coup et peu d'entre eux apportent une quasi-certitude. C'est dire que, dans bon nombre de cas, seule la répétition de ces examens permet, avec le recul du temps, de préciser le diagnostic.

Quels sont ces examens ?

A. Dans le lupus érythémateux disséminé.

* Il existe des examens non spécifiques.

a) *La vitesse de sédimentation sanguine.*

Son accélération souvent importante (60 à 100 mm et plus à la première heure) est notée avec une extrême fréquence :

94 % des cas pour Armas-Cruz,
84 % des cas pour Dubois.

Habituellement révélatrice des poussées de la maladie, elle diminue parfois paradoxalement durant ces poussées (8 cas pour Harvey sur 138 lupus).

b) *La formule numération sanguine.*

Elle permettra de noter :

1° L'anémie du lupus érythémateux disséminé.

— Pouvant représenter une manifestation initiale ou apparaître en cours d'évolution, elle est d'une fréquence extrême :

60 % des cas d'Armas-Cruz,
57 % des cas de Dubois,
78 % des cas d'Harvey,
85 % des cas de Michaël et coll. [27] (sur 111 cas de lupus érythémateux disséminé).

— Elle est le plus souvent modérée, normocytaire et normochrome.

— Toutefois, beaucoup plus rarement cette anémie a un caractère hémolytique (moins de 5 % des cas). Les cas décrits sont assez nombreux dans la littérature (3 cas pour Armas-Cruz sur 108 cas, 3 cas pour Harvey sur 138 cas).

Très caractéristique, cette anémie peut constituer une forme de début et présenter des poussées de déglobulisation avec tout leur cortège d'anticorps, en particulier anti-érythrocytaires. Ceci explique les accidents hémolytiques graves que les transfusions de sang font apparaître chez certains lupiques.

2° La leucopénie du lupus érythémateux disséminé.

— Manifestation fréquente :

43 % des cas d'Armas-Cruz,
43 % des cas de Dubois,
65 % des cas d'Harvey,

elle est en général modérée.

— Cette leucopénie est remarquable en ce sens que :

- elle coïncide souvent avec la fièvre qui accompagne les poussées évolutives, contrastant avec elle;
- elle subit des variations, des oscillations au cours de la maladie;
- elle peut être remplacée par une leucocytose (ceci en dehors de toute complication infectieuse intercurrente).

— Son diagnostic reposera sur la découverte des anticorps antileucocytaires, qu'il vaut mieux faire rechercher au moindre doute.

— La proportion respective des différents leucocytes n'est pas très significative :

- la neutropénie est rare,
- l'éosinophilie peut exister, mais reste rare et peu élevée.

3° La thrombopénie du lupus érythémateux disséminé.

Il peut s'agir d'une découverte d'examen ou de l'apparition d'un purpura thrombopénique. Sa fréquence est à peine moyenne (7 % des cas de Dubois, 26 % des cas d'Harvey).

Elle peut révéler la maladie, mais aussi la précéder de quelques mois, voire de quelques années.

Le purpura thrombopénique, lui aussi, a une allure apparemment banale avec son purpura pétéchial ou ecchymotique et éventuellement ses épistaxis ou ses hémorragies plus sévères.

L'absence de tout antécédent toxique ou infectieux, l'existence, assez inconstante. d'une splénomégalie, la longue durée de la maladie, ne sont pas des arguments solides, car ils peuvent être le fait de purpuras thrombopéniques parfaitement idiopathiques, de même que la découverte d'anticorps anti-plaquettaires.

En revanche, l'association d'un purpura thrombopénique et d'une anémie hémolytique à auto-anticorps est très évocatrice du lupus érythémateux disséminé.

c) *L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse.*

Elles permettent de noter :

1° L'hypoalbuminémie (50 % des cas pour Dubois).

2° L'hypergammaglobulinémie : signe important et fréquent, elle est en règle très nette, d'ailleurs diffuse, en dôme, à l'électrophorèse.

L'immuno-électrophorèse montre qu'elle est le résultat de l'augmentation des trois classes d'immunoglobulines : IgG (ex alpha2), IgM (ex bêta2M) et IgA (ex bêta2A).

Il peut en résulter, dans certains cas, une forte hyperprotidémie. Cette hypergammaglobulinémie s'accompagne souvent d'une chute de la bêta-1A-globuline, signe assez caractéristique du lupus érythémateux disséminé.

Ces états dysglobulinémiques sont responsables de la perturbation de certaines réactions, telles que :

1° Tests de floculation : leur positivité est fréquente en l'absence même d'altération hépatique nette.

79 % des cas d'Armas-Cruz,
53 % des cas de Dubois.

2° Réactions de Waaler-Rose et du latex : positives dans 57 % des cas de Dubois.

3° Surtout fausse positivité du BW alors que le test de Nelson est négatif (9 % des cas d'Armas-Cruz, 33 % des cas de Dubois, 15 % des cas d'Harvey). Cette fausse positivité peut précéder de plusieurs années la première manifestation de la maladie.

* Il existe des examens apportant une quasi-certitude.

Il s'agit de :

a) *La mise en évidence des cellules de Hargraves* et la positivité du LE-Test (Test de Hazerick).

Ces deux examens constituent la preuve biologique de la maladie lupique. La fréquence avec laquelle leur positivité est notée est extrême :

90 % des cas pour Armas-Cruz,
75 % des cas pour Dubois,
82 % des cas pour Harvey.

Toutefois, un certain nombre de restrictions s'imposent quant à la valeur de ces deux examens :

1° Nécessité de les répéter plusieurs jours de suite.

2° Interprétation délicate en cas de traitements antérieurs par certaines drogues (corticoïdes et hydralazine, en particulier).

3° Existence de cas indiscutables de lupus érythémateux disséminé, confirmés par l'autopsie, dans lesquels la recherche des cellules de Hargraves et le LE-test sont restés négatifs.

4° Absence de spécificité absolue. En effet, la mise en évidence de cellules de Hargraves n'est pas exceptionnelle dans de nombreuses affections inflammatoires telles que :

Polyarthrite chronique rhumatoïde (7 % des cas pour Kahn) ;
Sclérodermie (6 % des cas pour Kahn) ;
Néphrites ;
Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, etc.

5° Enfin, il existe, d'autre part, de nombreux cas de lupus érythémateux disséminé où ces examens ne sont devenus positifs qu'après une évolution plus ou moins longue de la maladie.

b) *La mise en évidence d'auto-anticorps.*

Elle fait appel à différentes techniques dont la plus sensible est la méthode d'immuno-fluorescence. Ces méthodes d'étude immunologique sont d'un apport consi-

dérable pour confirmer un diagnostic de lupus cliniquement évocateur, ou pour essayer de rattacher un syndrome isolé (arthralgies, hélolyse ou purpura isolés, etc.) à une maladie lupique. Elles ont permis de déceler divers auto-anticorps dans le lupus érythémateux disséminé.

1° Les anticorps anti-nucléaires : sont les plus fréquemment rencontrés et les mieux étudiés. C'est parmi eux que se trouvent le ou les facteurs capables d'induire le phénomène LE. On décrit :

— Les anticorps anti-DNA (réactions avec l'acide désoxyribonucléique). S'ils sont loin d'être constants dans le lupus érythémateux disséminé, surtout déjà traité, ils présentent l'avantage d'être hautement spécifiques pour les sérums de cette maladie. Ainsi Cannat et Seligmann [7] font-ils remarquer « qu'ils n'ont trouvé d'anticorps anti-DNA en dehors du lupus érythémateux disséminé et de l'hépatite lupoïde que chez trois malades avec un diagnostic précis : deux cas de polyarthrite chronique rhumatoïde avec cellules LE et un cas de lympho-sarcome avec phénomène LE négatif ».

Les techniques utilisées dans leur recherche sont :

- la précipitation en milieu liquide ou gélifié,
- la fixation du complément,
- l'agglutination des particules de Bentonite.

Le pourcentage de réactions positives, élevé avant tout traitement, est beaucoup plus bas après traitement, même s'il n'y a pas d'amélioration clinique.

— Les anticorps antinoyau (réactions avec les noyaux entiers).

Beaucoup moins spécifique du lupus érythémateux disséminé, leur recherche fait essentiellement appel à la technique d'immuno-fluorescence. Fréquents dans le lupus érythémateux disséminé, ils peuvent aussi s'observer dans de nombreuses affections : polyarthrite chronique rhumatoïde, sclérodermie, dermatomyosite, syndrome de

Gougerot-Houwers-Sjögren, myasthénie, lupus discoïde chronique, anémie érythroblastopénique, macroglobulinémie de Waldenstrom, leucémie lymphoïde chronique, lymphosarcome, etc.

Certains sujets « normaux », âgés en général, ont même pu montrer des réactions d'immuno-fluorescence positives.

Ces faits autorisent de nombreuses discussions nosologiques et on doit ici rappeler que, dès 1957, F. Siguier parlait de « collagénose infraclinique », notion audacieuse, mais qui devait se révéler féconde.

— Les anticorps anti-nucléoprotéines (anti-DNP). Facilement observés par la fixation du complément. D'une manière générale, les sérums contenant des anticorps anti-DNA donnent des réactions DNP positives. Souvent, par contre, les sérums anti-DNP peuvent n'être pas anti-DNA.

2° Il existe encore de nombreux autres anticorps.

En particulier, des anticorps anti-histone, des anticorps anti-cytoplasmiques divers (pour lesquels on n'a pas encore identifié les antigènes correspondants).

En conclusion, cette recherche d'auto-anticorps a un triple intérêt :

— diagnostique : de suspicion ou d'élimination (par immuno-fluorescence), de confirmation (anticorps anti-DNA) ;

— évolutif : de surveillance du malade traité et de dépistage d'une poussée de la maladie ;

— pronostique enfin : la disparition des anticorps divers étant de bon augure.

3° L'apport de l'anatomie pathologique.

Il est considérable dans les cas douteux. Toutefois les constatations histologiques, si elles viennent ajouter un élément au faisceau diagnostique, ne constituent pas dans

le lupus érythémateux disséminé un élément de certitude absolue.

— La ponction-biopsie rénale est le prélèvement le plus souvent réalisé. En effet, les lésions rénales sont quasi-constantes dans le lupus érythémateux disséminé. Ce sont, avant tout, des lésions glomérulaires, dont l'aspect souvent évocateur n'est jamais absolument pathognomonique. L'aspect le plus souvent décrit est celui d'une glomérulite subaiguë associant, après coloration au trichrome de Masson :

- des thrombis hyalins ou fibrinoïdes des anses capillaires,
- des épaississements massifs de la paroi de certaines anses capillaires, constituant l'aspect « en fil de fer » (images en wire-loops),
- des foyers d'hypercellularité de répartition irrégulière dans le floculus,
- des foyers de nécrose,
- enfin, la présence de masses arrondies dans les glomérules : les corps hématoxyliques de Gross qui seraient l'équivalent histologique de la cellule de Hargraves du sang circulant.

— Les autres prélèvements (peau, muscles, ganglions, rate, moelle, etc.) mettent en évidence de petites lésions vasculaires à type de nécrose fibrinoïde, de fibrose périartérielle en bulbe d'oignon, et d'autre part les témoins du processus inflammatoire : infiltrats lympho-plasmocytaires, présence d'histiocytes chargés d'inclusions graisseuses.

Mais, dans aucun cas, ces constatations ne représentent un élément de certitude pour le diagnostic.

B. Dans la périartérite noueuse.

Les signes biologiques sont inconstants et aucun examen n'est spécifique de la maladie. Mais ils apportent souvent un argument diagnostique supplémentaire.

* Il existe des examens non spécifiques.

a) *La vitesse de sédimentation sanguine* souvent accélérée de façon importante, en particulier au cours des poussées de la maladie.

b) *La formule numération sanguine.*

Elle fait apparaître :

1° Une anémie : fréquemment notée, d'allure banale, elle reste en règle modérée.

2° Une leucocytose avec polynucléose : plus fréquente encore, de degré variable mais suffisante pour s'opposer à la leucopénie notée dans le lupus érythémateux disséminé. Elle se caractérise par l'existence fréquente (25 % des cas) d'une hyperéosinophilie pouvant dépasser 50 %, augmentant lors des poussées de la maladie, trouvant dans l'examen des crachats, des frottis médullaires, et des épanchements, sa fidèle représentation.

3° Une thrombopénie : de constatation rare, elle ne s'accompagne que rarement de manifestations purpuriques.

c) *L'électrophorèse.* Ses perturbations n'ont rien de caractéristique. Il existe parfois une hypergammaglobulinémie associée à une élévation du pic des alpha 2. Ceci conditionne l'existence d'une hyperprotidémie globale, et d'une positivité des tests sérologiques de floculation.

d) *Le test de Coombs :* parfois positif, traduisant l'existence dans la périartérite noueuse d'anticorps antiérythrocytaires, faisant entrer la maladie dans le cadre des maladies d'ordre immunologique.

* L'apport de l'anatomie pathologique.

La constatation de lésions caractéristiques affirme le diagnostic de périartérite noueuse. Mais un résultat négatif ne permet pas de le rejeter. Il est, enfin, des cas

où l'histologiste rapporte des anomalies sans pouvoir cependant conclure. D'où découle l'importance de pouvoir renouveler les biopsies.

Trois variétés de tissus sont accessibles à la biopsie :

— les nodules sous-cutanés quand ils existent;
— le muscle, soit en un point choisi (du fait par exemple de modifications récentes à son niveau), soit à l'aveugle;
— le rein par biopsie per-cutanée à l'aiguille.

a) *Dans les cas typiques*, l'histologiste note l'existence d'une artérite segmentaire avec granulome périartériel sur les petites artères musculaires :

— les lésions jeunes comportent un mélange d'inflammation et de nécrose: processus exsudatif adventitiel avec œdème, infiltration lympho-plasmocytaire; la média et l'intima étant, à ce stade, très peu touchées;
— ultérieurement la nécrose fibrinoïde atteint la média, détruisant plus ou moins l'armature élastique. L'intima est peu à peu, à son tour, investie et détruite, avec réduction de la lumière artérielle;
— l'inflammation s'étend ensuite dans la région périartérielle et l'ensemble évolue alors vers la cicatrice fibreuse. Il s'agit donc en définitive d'une panartérite nécrosante, à évolution occlusive.

Cette artérite segmentaire présente une dissémination extrême sur l'ensemble du réseau artériolaire, expliquant l'importance des lésions viscérales et le polymorphisme clinique qu'elles engendrent.

b) *Cas particulier* des résultats fournis par la ponction-biopsie rénale : les lésions rénales existent dans plus de 85 % des cas de périartérite noueuse (Turiaf). Elles sont de deux types :

— lésion artérielle segmentaire classique, portant surtout sur les artères arquées et intralobulaires,

— et lésions glomérulaires locales, nécrosantes, ainsi que des lésions de glomérulite proliférative qui, elles, n'ont aucune spécificité.

IV. L'ASSOCIATION SYNDROME DE GOUGEROT-HOUWERS-SJÖGREN - COLLAGÉNOSES.

Classiquement, dans sa forme la plus complète, le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren associe dans une triade symptomatique :

— des signes oculaires constitués par une kérato-conjonctivite sèche,

— des signes buccaux représentés par une xérostomie avec hypertrophie ou atrophie des glandes salivaires.

— des signes articulaires du type polyarthrite rhumatoïde.

Si les syndromes oculaires et bucco-pharyngés sont constants, il n'en est pas de même pour le dernier élément de la triade, le rhumatisme pouvant être remplacé par l'une des collagénoses ou coïncider avec elle.

Dès 1960, Stoltze [45] montra l'importance des rapports unissant syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren et collagénoses : sur 139 cas de syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren,

- 38 % étaient associés à une polyarthrite chronique rhumatoïde,
- 4 % à un lupus érythémateux disséminé,
- 1,5 % à une périartérite noueuse,
- 1,5 % à une sclérodermie.

Les travaux de Bunim en 1962 et 1965 [5], ceux de Vanselow en 1963, confirment ces pourcentages. Ruffié et coll. [38], en 1965, rapportent trois cas de syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren dans lesquels ils notent l'existence d'éléments empruntés à l'une ou l'autre des grandes collagénoses. A l'issue d'une discussion étio-

pathogénique poussée, ils arrivent à la conclusion que « par le truchement de ses apparentements cliniques et biologiques, le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren apparaît comme une véritable plaque tournante des collagénoses ».

Ainsi, la fréquence avec laquelle le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren se trouve associé avec une ou plusieurs maladies du collagène crée un support à l'opinion des auteurs qui l'incluent dans ce groupe. Ramage et Kinneau ont rapporté un cas associé avec une périartérite noueuse, un lupus érythémateux disséminé, et une sclérodermie. Littler publia un cas de syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren combiné avec un syndrome de Felty, une arthrite rhumatoïde et une maladie cardiaque rhumatismale. Bousser et coll. [6] rapportent deux cas où le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren était associé à un purpura hyperglobulinémique de Waldenström. Mac Kay a décrit l'association du syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren avec une hépatite lupoïde. Enfin ce syndrome a été vu associé à la thyroïdite de Hashimoto.

Une des différentes *théories pathogéniques* du syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren qui ont été proposées au cours des années, à savoir : théorie infectieuse, théorie toxique, théorie avitaminique, théorie endocrinienne et théorie sympathique, peut un jour refaire surface pour expliquer le « primum movens » de cette *maladie auto-entretenue.*

CHAPITRE IV

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

I. SUR LE PLAN CLINIQUE.

* Nous avons déjà souligné l'absence, dans notre observation, de nombre des manifestations systémiques habituelles dans les formes sévères de lupus érythémateux disséminé. Nous n'avons noté aucune atteinte articulaire, rénale, neurologique ou hépato-digestive. Les manifestations dermatologiques étaient mal caractérisées, en l'absence de signes d'atteinte musculaire.

* Les signes généraux présents: fièvre et altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement, sont, nous l'avons vu, des signes révélateurs de grande valeur, mais ils existent dans toutes les formes classiques des grandes collagénoses.

En ce qui concerne le lupus érythémateux disséminé :

— la fièvre est un signe quasi-constant: 84 % des cas de DUBOIS, 93 % de ceux d'ARMAS-CRUZ, 86 % de ceux d'HARVEY;

— l'amaigrissement est aussi très fréquent: 51 % des cas de DUBOIS, 74 % de ceux d'ARMAS-CRUZ, 71 % de ceux d'HARVEY.

Des pourcentages équivalents sont notés dans la périartérite noueuse.

* Les manifestations respiratoires relevées dans notre observation sont de type asthmatiforme. Ces manifestations sont, classiquement, très évocatrices de la périartérite noueuse.

* Les thromboses veineuses périphériques notées dans notre observation n'existent pas dans la périartérite noueuse, en l'absence de lésions artérielles prédominantes. Par contre, de nombreux cas de lupus érythémateux disséminé comportant la survenue, de façon précoce en règle, de thrombophlébites, ont été rapportés. LOWMAN et SLOCUMB [25] comparent cette atteinte vasculaire à celle de la périartérite noueuse, en ce sens qu'elle évolue vers la nécrose fibrinoïde, mais ils insistent sur le fait que l'atteinte artérielle quasi-préférentielle dans la périartérite noueuse, contraste avec l'atteinte prédominante du versant veineux dans le lupus érythémateux disséminé. Mais nous avons vu que l'atteinte artérielle peut aussi exister dans le lupus érythémateux disséminé; PARONETTO et coll. [31] rapportent le cas d'une malade porteuse d'un lupus érythémateux disséminé typique qui décéda dans un tableau d'hémorragie interne. A l'autopsie, la cause de la mort fût rapportée à la rupture d'un anévrysme d'une branche de l'artère hépatique. L'histologie à ce niveau, ainsi qu'au niveau de nombreuses autres artères abdominales, montra l'existence de lésions très proches de la nécrose fibrinoïde de la périartérite noueuse.

II. SUR LE PLAN HÉMATOLOGIQUE.

A) L'anémie hémolytique présente chez notre malade est très évocatrice du lupus érythémateux disséminé. Elle n'est jamais notée dans la périartérite noueuse, par contre des cas en ont été rapportés dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren.

B) La leucopénie retrouvée dans notre observation, coïncidant avec la fièvre, revêt, elle aussi, une grande valeur diagnostique en faveur du lupus érythémateux disséminé et s'oppose à la leucocytose notée, en règle, dans la périartérite noueuse. Toutefois, la leucopénie est fréquente dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren : Bloch et coll. [4] l'enregistrent dans 33 % sur 62 cas et Stoltze dans 29 % sur 139 cas.

C) L'éosinophilie constitue, elle, un stigmate fréquent de la périartérite noueuse, surtout dans les formes comportant des manifestations asthmatiques. Elle n'existe que très exceptionnellement dans le lupus érythémateux disséminé :

- 11 cas sur 86 pour Michaël et coll. [27],
- 0 cas sur 520 pour Dubois,
- 0 cas sur 138 pour Harvey.

Par contre, elle est fréquente dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, dont elle constitue un stigmate classique (13 % des cas de Stoltze, 53 % de ceux de Bloch [4]).

D) La thrombopénie de notre malade associée à quelques manifestations purpuriques est surtout évocatrice du lupus érythémateux disséminé, du fait au surplus de son association à l'anémie hémolytique. Une thrombopénie est notée par Bloch chez 5 des 62 syndromes de Gougerot-Houwers-Sjögren rapportés, mais aucun ne fait apparaître un chiffre inférieur à 100 000 plaquettes.

E) L'existence d'une hyperplasie sur le prélèvement médullaire de notre malade est en rapport avec l'anémie hémolytique. De même, Michaël note cette hyperplasie dans tous les cas où le lupus érythémateux disséminé comporte une note hémolytique.

III. SUR LE PLAN BIOLOGIQUE.

Le bilan de notre malade est le plus typique qui soit d'un lupus érythémateux disséminé. Mais il faut ici discuter le rôle du syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren dans la genèse des anomalies constatées.

A) La nette accélération de la vitesse de sédimentation. Elle est présente dans l'ensemble des grandes collagénoses, avec une grande fréquence, témoin des poussées évolutives. Elle existe aussi dans de nombreux cas de syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren : 52 % des cas de Stoltze, 93 % de ceux de Bloch, mais ses variations ne sont que peu parallèles à l'évolutivité de la maladie (Escande, Degos [13]).

B) La sérologie dissociée, faussement positive, est très évocatrice du lupus érythémateux disséminé. Son observation est, par contre, exceptionnelle dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren.

C) Les perturbations de l'électrophorèse et de l'immunoélectrophorèse :

L'hypoalbuminémie et l'hypergammaglobulinémie sont communes à de nombreuses collagénoses et aussi au syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren (Bloch a noté une hypoalbuminémie dans 80 % des cas et une hypergammaglobulinémie dans 69 % des cas de la même série).

L'immunoélectrophorèse fait apparaître aussi bien dans le lupus érythémateux disséminé que dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, une augmentation des trois classes d'immunoglobulines.

D) La recherche de cellules de Hargraves et le test de Hazerick : Leur positivité, notée à plusieurs reprises chez notre malade, prend une valeur diagnostique extrême, en l'absence de tout signe de polyarthrite rhumatoïde. En effet, on connaît la fréquence avec

laquelle des cellules de Hargraves sont rencontrées dans des polyarthrites rhumatoïdes typiques (7 % sur 1 208 cas pour Kahn et De Sèze [23]). Ceci est corroboré par le fait que Bloch rapporte 6 cas de syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren avec cellules de Hargraves, ces six cas comportant tous l'association avec une polyarthrite rhumatoïde, alors qu'aucun cas similaire n'est noté dans les syndromes de Gougerot-Houwers-Sjögren isolés.

D'autre part, l'absence d'intolérance médicamenteuse, d'altération hépatique, de signes musculaires, permet d'accorder dans notre observation, un crédit illimité à la présence de cellules de Hargraves dans la confirmation du diagnostic de lupus érythémateux disséminé.

D) Les tests de Waaler-Rose et au latex :

Leur positivité, chez notre malade, est en rapport avec la dysglobulinémie. Dubois, sur 65 cas de lupus érythémateux disséminé, note un test au latex positif dans 35 cas.

Dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, la positivité de ces deux réactions est d'une grande fréquence, fréquence indépendante de l'association d'une polyarthrite rhumatoïde au syndrome, comme le démontre le tableau suivant emprunté à Bloch [4] :

Réactions positives	*Syndrome de G.H.S. + polyarthrite rhumatoïde*	*Syndrome de G.H.S. isolé*
Latex.....	100 %	96 %
Waaler-Rose.....	72 %	74 %

Fig. 3

D'autre part, la fixité de la positivité des deux réactions dans la polyarthrite rhumatoïde sous corticothérapie, contraste avec la labilité relative dans le syndrome de

Gougerot-Houwers-Sjögren et les autres collagénoses (Coste).

E) Les anticorps antinucléaires :

C'est à leur sujet qu'il est difficile de savoir ce qui, dans notre observation, revient au lupus érythémateux disséminé d'une part et au syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren de l'autre.

En effet, l'immunofluorescence indirecte démontre l'extrême fréquence des anticorps antinucléaires dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren : Bloch en rapporte 68 % sur 47 cas.

Il semble, toutefois, que *les anticorps anti-DNA soient, dans notre observation, très caractéristiques du lupus érythémateux disséminé* en l'absence de signes de polyarthrite rhumatoïde. En effet, Bloch n'a jamais rencontré dans sa série de syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, de cas comportant des anticorps anti-DNA, les anticorps retrouvés étant des anti-DNP. Il demeure que la fréquence des anticorps antinucléaires est très élevée dans le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren, intermédiaire entre celles observées dans le lupus érythémateux disséminé et dans la polyarthrite rhumatoïde: d'autre part, la présence d'auto-anticorps anti-tissulaires y est notée avec une égale fréquence que dans le lupus érythémateux disséminé.

CHAPITRE V

PROBLÈMES NOSOLOGIQUES ET PATHOGÉNIQUES DANS LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

* Les discussions nosologiques dans le cadre des collagénoses et des affections apparentées reposent, actuellement, essentiellement sur des *données immunologiques.*

Le lupus érythémateux disséminé occupe une place de choix dans le groupe, encore mal défini et en voie de démembrement, des maladies autoimmunes. En effet, chez lui, est rencontrée la plus grande richesse en anticorps acquis.

Les affections autres que le lupus érythémateux disséminé au cours desquelles on peut noter des recherches d'anticorps positives sont pour SELIGMANN [40] : « des maladies où l'existence de liens avec le lupus érythémateux disséminé est reconnue sur les plans clinique ou anatomopathologique. La nature du dénominateur commun à ces diverses affections n'en est pas pour autant élucidée.

quoique, pour certaines d'entre elles au moins, un dysfonctionnement du système formateur des anticorps soit probable ».

« *L'épilepsie immunologique* » constatée évoque certainement une rupture de tolérance du système immunitaire, mais les bases expérimentales sont encore trop fragiles pour que l'on puisse conclure entre *affections* « *par* » *et* « *avec* » *auto-anticorps.*

* De nombreux travaux récents mettent l'accent sur l'existence probable d'une *prédisposition* à la maladie lupique caractérisée par un terrain particulier constituant une véritable « *diathèse lupique* »

Alarcon-Segovia [1] s'attache à démontrer que le lupus érythémateux disséminé comprend deux grands stades :

— l'un, infraclinique, où il n'existe que la diathèse lupique;

— le second où apparaît tout le cortège des signes cliniques de la maladie.

Sur ce terrain lupique, avant même l'éclosion de la maladie, apparaissent diverses manifestations dont la connaissance peut permettre de le soupçonner. On note suivant les cas la précession :

— de réactions syphilitiques faussement positives durant les mois ou années précédant l'installation du lupus érythémateux disséminé (Moore et Lutz [28]);

— d'une hypergammaglobulinémie (Shulman [41]);

— de la présence d'anticorps antinucléaires (Pollack [35]);

— d'un phénomène de Raynaud sporadique ou de thrombophlébites à rechutes (Alarcon-Segovia, Osmundson [2]);

— d'une anémie hémolytique (Michaël [27]);

— d'une épilepsie (Dubois, Tuffanelli).

* Ainsi, le développement du lupus érythémateux disséminé dépend probablement d'une *interaction* entre le terrain et des facteurs du milieu environnant.

Alarcon-Segovia voit à la base de ce terrain lupique l'existence d'un *facteur génétique*, hypothèse confirmée par les nombreux cas de lupus érythémateux disséminés familiaux rapportés dans la littérature. Il expose l'observation d'un malade porteur d'un lupus érythémateux disséminé médicamenteux dû à la procaïne amide; les recherches faites sur 10 membres de sa famille ont révélé un trouble immunologique chez 5 d'entre eux. Le développement d'un lupus érythémateux disséminé apparaît, ainsi, comme résultant de l'action sur un tel terrain de stimuli extérieurs plus ou moins intenses. Chez quelques sujets, la lumière du soleil suffira à révéler le lupus; chez d'autres, il n'apparaîtra jamais, à moins que ne leur soit prescrit un médicament susceptible de le déclancher. La liste des drogues incriminées s'allonge régulièrement mais sont le plus souvent retrouvées dans les publications, des drogues ayant une certaine parenté chimique, telles que : hydralazine, isoniazide, procaïnamide et anticonvulsivants variés.

Ces *lupus iatrogènes* sont surtout intéressants par les problèmes pathogéniques qu'ils posent. Le pourcentage de sujets présentant des anticorps antinucléaires après un traitement par l'un des médicaments ci-dessus, est plus élevé que le pourcentage dans les cas de lupus érythémateux disséminés constitués. A partir de cette constatation, Alarcon-Segovia pense que ces drogues entraînent la formation d'anticorps antinucléaires, le lupus érythémateux disséminé ne se développant ensuite que chez les sujets génétiquement prédisposés à la maladie. Examinant le sérum de 214 tuberculeux traités par l'isoniazide, il démontre que les hydrazides (hydralazine et isoniazide) peuvent altérer les composants nucléaires, les nucléoprotéines ainsi modifiées provoquant la formation d'anticorps antinucléaires. Il s'agit donc là d'un mécanisme

toxique direct ou indirect par un système de chélation, par modification des antigènes nucléaires, par modification des systèmes enzymatiques ou par modification de la paroi lysosomique (d'après Marcel [26], cité par Siguier et coll. [44]).

Mais existe aussi l'hypothèse d'un mécanisme immunologique, la drogue déclenchant une réaction d'hypersensibilité chez un sujet dont le système immunologique est perturbé, hyperactif à la fois contre des antigènes étrangers et contre ses propres antigènes. Des anticorps antihydralazine ont ainsi été retrouvés (Heine et Friedman [20]).

Pour Alarcon-Segovia, le lupus érythémateux disséminé franc, cliniquement évident, serait le résultat de l'interaction de facteurs constitutionnels (le terrain lupique), et de facteurs présents dans le milieu environnant. Il demeure que, si la nature génétique de la diathèse lupique est évoquée, ceci n'est encore qu'une hypothèse et que la vraie nature de la prédisposition à la maladie lupique est encore inconnue.

* D'autre part, des publications, de plus en plus nombreuses, suggèrent la possibilité d'une *étiologie virale* de la maladie lupique. Les auteurs rapportent la présence chez des lupiques, de structures cellulaires intracytoplasmiques ressemblant à des fibres de nucléoprotéines de paramyxovirus, au niveau des cellules endothéliales du derme superficiel (Norton [30], Kawano et coll. [24]) et des cellules endothéliales des glomérules rénaux (Gyorkey [16], Hashimoto [19], Prunieras et Grupper [36]) ; toutefois le titre d'anticorps antirougeole ne s'est jamais révélé plus élevé chez les lupiques que chez les témoins. Ces observations suggèrent donc que le lupus érythémateux disséminé pourrait être la conséquence d'une réaction immune à des cellules porteuses d'un antigène étranger, et qu'un virus pourrait être l'agent.

Cannat et Seligmann [8] résument les connaissances actuelles sur l'étiologie auto-immune du lupus érythémateux disséminé dans le tableau (fig. III) qui leur est emprunté. Selon eux, dans le cas du lupus érythémateux disséminé, mécanismes centraux et périphériques agissent de concert sous l'influence de stimuli multi-factoriels. Il se pourrait qu'il en soit de même pour d'autres maladies auto-immunes, mais aussi pour certaines hémopathies malignes et pour certains syndromes de déficit immunitaire, d'où l'intérêt des observations cliniques d'association de ces divers types d'affections.

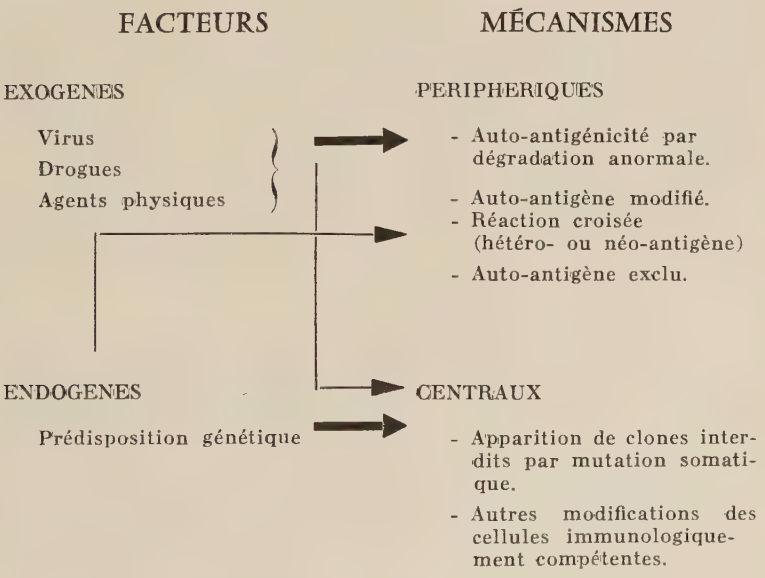

Fig. 3. — Considérations étiologiques sur l'auto-immunité (d'après Cannat et Seligmann)

CONCLUSIONS GENERALES

* La multiplicité des travaux consacrés aux collagénoses ne les met à l'abri ni des paradoxes, ni des incertitudes. En effet, le caractère très mouvant de leurs frontières amène souvent les auteurs à parler de « *syndromes de chevauchement* » (overlap), et à porter un double diagnostic en reconnaissant toutefois qu'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence mais de maladies reliées par des ponts étroits.

* Nous versons donc au dossier des « *collagénoses intriquées* », des « *connectivites associées* », notre observation, qui s'ajoute à bien d'autres, pour montrer combien sont fréquents les apparentements cliniques et biologiques entre les différentes entités au sein du groupe des maladies du collagène. Un des exemples les plus caractéristiques à cet égard a été publié par SCHNEIDER et DÖLTER [39] : il s'agissait d'une femme de 48 ans porteuse d'un lupus érythémateux disséminé et chez laquelle une périartérite noueuse avait été identifiée histologiquement quinze ans auparavant.

* Sur le plan diagnostique, si les spécialistes sont, de par leur formation, rompus le plus souvent à la recherche des collagénoses, leurs limites sont évidentes. D'une part, ils sont amenés à les rechercher systématiquement devant un certain nombre de circonstances pathologiques par des

examens biologiques dont la rentabilité est médiocre. Ceci constitue un inconvénient certain, compte tenu de leur difficulté de réalisation (il est par exemple pénible d'imposer des biopsies itératives à des malades cachectiques et douloureux), et de leur coût. D'autre part, il arrive que le spécialiste, incapable de sortir de son domaine et de voir le malade dans sa totalité, ne parvienne pas à intégrer l'ensemble des manifestations plus ou moins déroutantes qu'il présente. Ceci devrait être le propre du médecin généraliste et l'on conçoit d'ailleurs que les collagénoses soient surtout bien connues et étudiées par les « internistes ».

* Sur le plan pronostique, en ce qui concerne notre malade, il nous semble qu'en l'absence de signes d'atteinte rénale, artérielle ou articulaire, on peut augurer favorablement de la rémission spectaculaire obtenue par l'association corticoïdes-antimalariques et qui persiste à ce jour. Toutefois, le problème pronostic de ces formes dégradées de collagénoses reste complexe. D'une part, il est exact que l'évolution générale des collagénoses est souvent moins sévère qu'on ne l'a longtemps affirmé. D'autre part, les formes aiguës, galopantes, de lupus érythémateux disséminé en particulier, ne représentent peut-être que l'épisode terminal d'une affection évoluant à bas-bruit des années durant. En effet, à tout moment, sous des influences connues ou encore ignorées, tel lupus érythémateux disséminé ou telle périartérite noueuse d'allure quiescente, peuvent entrer en activité, flamber et emporter le malade quoiqu'on fasse en quelques jours ou en quelques semaines.

* Sur le plan thérapeutique, enfin, à côté des médicaments symptomatiques, anti-inflammatoires en particulier, il semble que les recherches portant sur les *immunodépresseurs* puissent autoriser un certain espoir, au fur et à mesure que le métabolisme cellulaire est pénétré à des stades de plus en plus précoces.

Vu : *Le Président de Thèse,*
J. GADRAT.

Vu : *Le Président*
de l'Université Paul-Sabatier,
L. LARENG.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 1er mars 1971.
Le Président du Conseil de l'Université Paul-Sabatier,
L. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Alarcon-Segovia (D.). — Le terrain lupique.
Rev. Méd. clin., 1971, n° 1, 3-6.

[2] Alarcon-Segovia (D.), Osmundson (P.J.). — Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus.
Ann. Int. Méd., 1965, *62*, 907-919.

[3] Armas-Cruz (R.), Harnecker (J.), Ducach (G.), Jalil (J.), Gonzalez (F.). — Clinical diagnostic of systemic lupus erythematosus.
Amer. J. Med., 1958, *25*, 409-419.

[4] Bloch (K.J.), Buchanan (W.W.), Whol (M.J.), Bunim (J.J.). — Sjögren's syndrome.
Medicine, 1965, *44*, n° 3, 187-231.

[5] Bunim (J.J.). — A broader spectrum of Sjögren's syndrome and its pathogenetics implications.
Ann. Rheum. dis., 1961, *20*, 1.

[6] Bousser (J.), Christol (D.), Zittoun (R.). — Purpura hyperglobulinémique de Waldenström et syndrome de Sjögren. Deux nouveaux cas.
Sem. Hôp. Paris, sept. 1961, *37*, n° 52-53. 2531-2537.

[7] Cannat (Arlette), Seligmann (M.), Le Bot (Nicole). — Les anticorps antinucléaires décelés par immunofluorescence et par d'autres méthodes immunologiques.
Sem. Hôp. Paris, 1965, *18*, n° 4, 1090-1098.

[8] Cannat (A.), Seligmann (M.). — Immunologie du lupus érythémateux disséminé.
Rev. Méd. Clin., 1971, n° 1, 7-14.

[9] Degeorges (M.), Slama (R.). — Localisations cardiaques et vasculaires de la lupo-érythémato-viscérite.
Sem. Hôp. Paris, janv. 1962, *38*, n° 1-2, 9-22.

[10] Dubois (E.L.), Macgraw-Hill. — Lupus erythematosus.
Londres, 1966.

[11] Dubois (E.L.), Tuffanelli (D.L.). — Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases.
J.A.M.A., 1964, *190*, 104-112.

[12] Engfeldt, Zetterström. — Disseminated eosinophilic « collagen disease ». A clinical and pathological study of a clinical entity related to Loeffler's syndromes.
Acta Medica Scandinavia, 1956, *153*, 337.

[13] Escande (J.P.), Degos (R.). — Les syndromes de Gougerot-Sjögren.
Presse Méd., 1968, *76*, 1421.

[14] Fukuda (M.). — A case of disseminated eosinophilic collagenosis.
J. Jap. Soc. Intern. Med., 1965, *54*, 229.
Anal. in excerpta medica int. med., 1966, *20*, 239.

[15] Galazka (A.), Doktorczyk (H.), Chezinska (Z.). — Involvement of large arteries in systemic lupus erythematosus.
Kardiol. Pol., 1968, II/I, 55-58.
Anal. in excerpta medica int. med., 1968, *22*, 954.

[16] Gyorkey (F.), Gyorkey (P.). — Lupus érythémateux disséminé et virus.
Rev. Méd. Clin., 1971, n° 1, 15-20.

[17] Harvey (A.M.), Shulman (L.E.), Tumulty (P.A.), Conley (C.L.), Shoenrich. — Systemic lupus erythematosus : review of the litterature and clinical analysis of 138 cases.
Medicine (Baltimore), 1954, *33*, 291.

[18] Haserick (J.R.). — Modern concepts of SLE. Review of 126 cases.
J. Chron. Dis. (Saint Louis), 1955, *1*, 317-334.

[19] Hashimoto (K.). — Paramyxovirus-like inclusions in so-called collagen and autoimmune diseases.
Prog. Derm., 1970, *5*, 1-4.

[20] Heine (W.I.), Friedman. — Hydralazine lupus syndrome associated with a possible antihydralazine antibody.
J.A.M.A., nov. 1962, *182*, 726-729.

[21] Hejtmancik (M.R.), Wright (J.C.), Quint (R.), Jennings (F.L.). — The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus.
American Heart Journal, 1964, *68*, 119-130.

[22] Hradsky (M.), Cernik (F.), Sazama (L.), Rondiakova (L.), Kvasnicka. — Gougerot-Houwers-Sjögren's syndrome with unusual evolution.
Anal. in excerpta int. med., 1967, *21*, 258.

[23] Kahn (M.D.). — Les frontières du lupus érythémateux disséminé. Signification de la cellule de Hargraves.
Presse Méd., 1966, *74*, 909-910.

[24] Kawano (K.), Miller (L.), Kimmelstiel (P.). — Virus-like structures in lupus erythematosus.
New Engl. J. Med., 1969, *281*, 1228-1229.

[25] Lowman (E.W.), Slocumb (C.H.). — The peripheral vascular lesions of lupus erythematosus.
Ann. Int. Méd., 1952, *36*, 1206.

[26] Marcel (C.A.). — Lupus iatrogène, théorie pathogénique générale du lupus érythémateux dans le cadre des lysosomes.
Thèse Méd., Paris, 1967.

[27] Michaël (S.R.), Vural (I.L.), Bassen (F.A.), Schaefer (L.). — The hematologic aspects of disseminated (systemic) lupus erythematosus.
Blood, 1951, *6*, 1059-72.

[28] Moore (J.E.), Lutz (W.B.). — The natural history of systemic lupus erythematosus. An approach to its study through chronic biologic false positive reactors.
J. Chron. Dis., 1955, *1*, 297.

[29] Mühler (E.). — Sjögren syndrom und periarteritis nodosa.
Munchener Medizinische Wochenschrift, 1961, 102-504.

[30] Norton (W.L.). — Endothelial inclusions in active lesions of systemic lupus erythematosus.
J. Lab. Clin. Med., 1969, *74*, 369-379.

[31] Paronetto (F.), Deppisch (L.), Tuchman (L.R.). — Lupus erythematosus with fatal hemorrage into the liver and lesions resembling those of periarteritis nodosa and malignant hypertension. Immuno-cyto-chemical observations.
Amer. J. Med., 1964, *36*, 948-955.

[32] Peltier (A.). — Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren.
Rev. Méd. Toulouse, 1965, *1*, 437.

[33] Peltier (A.P.). — Les facteurs antinucléaires.
Presse Méd., 1970, *78*, n° 45, 1969-1973.

[34] Phillips (J.C.), Howland (W.J.). — Mesenteric arteritis in systemic lupus erythematosus.
J.A.M.A., 1968, *206*, 1569-1570.

[35] Pollack (V.E.). — Antinuclear antibodies in families of patients with systemic lupus erythematosus.
New Engl. J. Med., 1964, *271*, 165.

[36] Prunieras (M.), Grupper (C.H.). — Présence d'inclusions dans les cellules endothéliales du lupus érythémateux.
Presse Méd., 1970, *78*, 841-842.

[37] Riser (M.), Gayral (L.), Turnin. — Les polynévrites de la périartérite noueuse.
Toulouse Médical, 1959, *60*, 619-628.

[38] Ruffié (R.), Fournié (A.), Ayrolles (C.H.). — Syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren.
Rev. Méd. Toulouse, 1965, *1*, 437-451.

[39] Schneider (H.), Dolter (J.). — Periarteritis nodosa als frühsymptom eines lupus erythematosus disseminatus.
Zschr. Inn. Med., 1968, *23*, 715-719.
Anal. in excerpta int. med., 1969, *23*, 531.

[40] Seligmann (M.), Cannat (A.). — Les anticorps antinucléaires du lupus érythémateux disséminé.
Rev. Prat., 1965, *15*, 2533.

[41] Shulman (L.E.). — Inducing agents and relationships to other diseases.
Arthritis rheum., 1963, *6* (supplem.), 558.

[42] Siguier (F.). — Maladies vedettes.
Masson, Paris, 1957.

[43] Siguier (F.), Godeau (P.), Dorra (M.). — Introduction à l'étude des collagénoses.
Acquis. Méd. récent., 1966, *135*, 43.

[44] Siguier (F.), Godeau (P.), Imbert (J.C.), Sicard (D.). — Lupus iatrogéniques.
Rev. Méd. Clin., 1971, n° 3, 131-135.

[45] Stoltze (C.A.), Hanlon (G.), Pease (G.L.), Menderson (J.W.). — Kerato-conjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome.
Arch. Int. Med., 1960, *106*, 513.

[46] Taubenhaus (M.), Eisenstein (B.), Pick (G.L.). — Cardiovascular manifestations of collagen diseases.
Circulation, 1955, *12*, 903.

[47] Turiaf (J.), Basset (F.). — Aspects cliniques et témoignages histopathologiques des manifestations respiratoires de la périartérite noueuse.
Rev. Prat., janv. 1966, XVI, n° 3, 363-380.

[48] Whiting (D.A.). — Systemic lupus erythematosus with cryoglobulinaemia, peripheral gangrene and transplacental passage of the LE factor. A case report.
S. Afric. Med. J., 1967, *41*, 479.
Anal. in excerpta int. med., 1967, *21*, 929.

[49] Zabraniecki (M.). — Le syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren.
Thèse Méd., Toulouse, 1964.